

**UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE FARMÁCIA**



Classificação e Fronteiras de Dispositivos Médicos

Paul Ferreira Agostinho

Mestrado

Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

2016

Orientadores: Professora Doutora Helena Margarida O. M. Ribeiro

Professora Doutora Ana Francisca C. S. Bettencourt

Para ti mãe

Agradecimentos

À Professora Dr.^a Helena Ribeiro, pela disponibilidade imediata que demonstrou aquando da abordagem que lhe fiz na forma de pedido de auxílio para que não me deixasse ficar pela pós-graduação;

À Professora Dr.^a Ana Bettencourt, pela proximidade desde o primeiro momento, sem que comigo tivesse qualquer obrigação para o fazer, apontando as críticas necessárias ao desenvolvimento deste documento, encorajando desde sempre a sua continuidade;

À minha mãe, Perpétua, que vendo o isolamento criado à minha volta pela vontade de conseguir realizar algo de valor que a orgulhasse, fazendo face ao pouco tempo que mediava entre trabalho, família e tese, dizia-me “não percebo disso, senão fazia-o por ti”, mas ao mesmo tempo lembrava-me “sei do que és capaz”;

À minha irmã, Nancy, que me atendia o telemóvel e me respondia às mensagens a altas horas da noite, só para me lembrar que não estava sozinho nesta cruzada;

À Farmácia Moreira Padrão, da Batalha, na pessoa da sua Direção Técnica, a Dr.^a Maria Isabel Cabral Moreira Padrão e da Dr.^a Maria Margarida M. P. R. Freitas, por facultarem de algum modo o tempo que necessitava para a realização deste projeto, sem nunca colocarem em causa o meu papel na estrutura da empresa, ajudando e valorizando a minha iniciativa desde que lhes dei a conhecer a vontade de prosseguir com esta formação.

Resumo

Os “Dispositivos Médicos” (DM) representam um conjunto cada vez mais alargado de produtos com características várias, destinados a diversas situações, sendo em muitos casos construídos com base em critérios próprios, onde, para além da individualidade de cada doente que deles beneficiam ou podem vir a beneficiar, devem ser asseguradas as condições de segurança, não só destes, mas também daqueles responsáveis pela sua manipulação.

A existência de uma gama vasta de produtos de elevada heterogeneidade, aliada a uma evolução tecnológica exponencial, e a discrepâncias de interpretação dos sistemas de regulação instituídos, num mercado que se tem como cada vez mais global, rende a necessidade de criação de um sistema de classificação de DM que permita uma maior clareza na identificação destes. Sobretudo, daqueles, cujas características particulares podem, em algumas jurisdições, levantar dúvidas quanto a esta, dificultando o acesso ao mercado ou colocando em risco aqueles que com eles contactam sob a presunção de conformidade com os regulamentos aplicados.

O objetivo principal deste estudo reside na busca de soluções que possam conduzir à eliminação das ambiguidades de interpretação da regulamentação instituída, por forma a que aqueles que são tidos hoje como “Dispositivos Médicos de Fronteira” (DMF), resultantes da discordância entre as posições assumidas pelos seus fabricantes e das interpretações feitas pelas diversas entidades responsáveis pela regulação do sector, possam ser assumidos ou não como DM em pleno, sendo abordados de igual forma, independentemente, do mercado em que se encontram, salvaguardando a segurança dos seus utilizadores, por assunção do risco a eles subjacente, classificando-os de modo proporcional a este. Partindo destas premissas, é-se conduzido a uma tabela que, espelhando uma harmonização de conceitos e de procedimentos de avaliação, reflita uma maior sintonia entre as diversas entidades envolvidas e a aceitação das resoluções por elas tomadas entre os seus pares.

Estruturou-se, neste sentido, uma grelha de decisão que cruza a informação relativa ao DM com os regulamentos instituídos, rendendo a possível classificação do mesmo por forma a determinar os procedimentos necessários à sua introdução no mercado.

Palavras-chave: *Dispositivo Médico de Fronteira; Regulamentação; Classificação; Harmonização; Eficácia; Segurança; Benefício; Risco.*

Abstract

"Medical Devices" (MD) represent an increasingly wide range of products with different characteristics, intended for a variety of situations, and in many cases constructed on the basis of their own criteria, where, in addition to the individuality of each patient benefiting or that may benefit from them, safety conditions must be ensured, not only for these, but also those responsible for their handling.

The existence of a wide range of highly heterogeneous products coupled with exponential technological developments and discrepancies in the interpretation of the regulatory systems in a market that is increasingly global, classification of DM that allows greater clarity in the identification of these. Above all, those whose characteristics may in some jurisdictions raise doubts, blocking access to the market or putting at risk those who contact with them under the presumption of compliance with the applied regulations.

The main objective of this study is to find solutions that could lead to the elimination of ambiguities in the interpretation of the regulations, so that those that are now known as "Borderline Medical Devices" (DMF), resulting from the disagreement between the positions assumed by their manufacturers and the interpretations made by the various entities responsible for regulating the sector, may be considered or not as DM in full, being equally approached, independently of the market in which they are held, safeguarding the safety of their users, by assumption of the underlying risk and classifying them in proportion to it. Starting with these premises the intent is to create a table that reflects the harmonization of concepts and evaluation procedures, leading to a greater understanding between the various entities involved and the acceptance of the resolutions they make among their peers.

In this sense, a decision grid has been structured, which cross-checks the information on the DM with the regulations that have been put in place, allowing it to be classified in order to determine the procedures necessary for its introduction into the market.

Key-words: *Borderline Medical Device; Regulations; Classification; Harmonization; Efficiency; Safety; Benefit; Risk.*

*"Your life is the sum of a remainder of an unbalanced equation inherent to the programming of the Matrix. You are the eventuality of an anomaly, which despite my sincerest efforts I have been unable to eliminate from what is otherwise a harmony of mathematical precision. While it remains a burden assiduously avoided, it is not unexpected, and thus not beyond a measure of control."*¹ – *The Architect, The Matrix Reloaded*, Warner Bros., The Wachowski Brothers, 2003.

¹ "A sua vida é a soma de um resto de uma equação desequilibrada inerente à programação da *Matrix*. Você é a eventualidade de uma anomalia, que apesar de meus mais sinceros esforços, fui incapaz de eliminar daquilo que de outra maneira é uma harmonia de precisão matemática. Embora continue a ser um fardo constantemente evitado, não é inesperado, e, portanto, não está para além de uma medida de controle."

Lista de Siglas

APM – Autorização Pré-Mercado
BPF – Boas Práticas de Fabrico
CE – Conformidade com os Requisitos Essenciais
CEN – Comité Europeu de Normalização
CENELEC – Comité Europeu de Normalização
Eletrónica
CFR – *Code of Federal Regulations*
ComE – Comissão Europeia
ConE – Concelho Europeu
DM – Dispositivo Médico
DMF – Dispositivo Médico de Fronteira
EUA – Estados Unidos da América
FD&CA – *Food, Drug and Cosmetic Act*
FDA – *Food and Drug Administration*
Fig – Figura
GHTF – *Global Harmonization Task Force*
GMDN – *Global Medical Device Nomenclature System*
IMDRF – *International Medical Device Regulation
Forum*
ISO – *International Organization for Standardization*
MDEG – *Medical Device Expert Group*
NR – Número de Regulação
OLRC – *Office of the Law Revision Council*
OMS – Organização Mundial de Saúde
ON – Organismo Notificado
ONU – Organização das Nações Unidas
PE – Parlamento Europeu
SGQ – Sistema de Gestão da Qualidade
TFUE – Tratado de Funcionamento da União Europeia
UDI – *Unique Device Identification*
UE – União Europeia
USHR – *United States House of Representatives*

Lista de Figuras

Figura	Legenda
1	Perspetiva conceptual da regulação dos DM em função do risco
2	Classificação de DM de acordo com a FDA
3	Representação esquemática do processo de introdução no mercado de DM nos EUA
4	Grafismo da marcação de conformidade com os requisitos essenciais
5	Passos a seguir para a colocação da marcação CE
6	Papel do ON no SGQ
7	Marcação de conformidade associada aos quatro dígitos identificativos do ON
8	Regulação de DM na UE
9	Exemplo de esquema em que são conjugadas as regras de classificação com a Classe de DM. (retirado do <i>Medical Device Guidance Document</i>)
10	Imagem da primeira patente da escova de dentes - H.N. Wadsworth - 1857
11	Exemplo ilustrativo da evolução da escova de dentes – William R. Brown, JR.
12	Exemplo de "Xaropes" disponíveis no mercado europeu
13	Perspetiva conceptual do novo sistema integrado proposto para a regulação de DM
14	Representação esquemática dos sistemas de regulação de DM norte-americano e europeu nos seus elementos essenciais
15	Representação esquemática de questões a serem disponibilizadas ao fabricante para determinação da via legislativa a seguir

Lista de Tabelas

Tabela	Legenda
1	Sistema de classificação de DM proposto pela GHF
2	Painéis da FDA responsáveis pela classificação de DM
3	Procedimento de avaliação da conformidade de DM
4	Procedimentos de avaliação de DM em função da classe
5	Regras de classificação de DM constantes do Anexo IX da Diretiva 93/42/EC
6	Definições relativas aos DM utilizados na sua classificação
7	Regras de classificação de DM são associados exemplos práticos (retirado do <i>Medical Device Guidance Document</i>)
8	<i>Checklist</i> para a determinação de um produto como um DM
9	Grelha de determinação da classificação de um DM

Índice

1. Introdução.....	10
2. Metodologia e Métodos.....	18
3. Conceitos Gerais de Regulação de Dispositivos Médicos.....	21
4. A Regulação dos Dispositivos Médicos nos Estados Unidos da América.....	22
4.1. <i>Food Drug and Cosmetic Act</i>	23
4.2. Classificação de Dispositivos Médicos nos Estados Unidos da América.....	24
4.3. Submissão 510(k) - Conceito de Predicado.....	26
5. Regulação de Dispositivos Médicos na Europa.....	30
5.1. O Mercado Interno dos Dispositivos Médicos na Europa.....	31
5.1.1 Marcação CE.....	34
5.2. Norma ISO 13485:2016 - O Organismo Notificado.....	37
5.3. Classificação de Dispositivos Médicos na Europa.....	40
6. Dispositivos Médicos de Fronteira.....	48
6.1. Escova de Dentes.....	52
6.2. Xarope.....	56
7. Discussão.....	62
8. Conclusões.....	70
9. Bibliografia.....	79

1. Introdução

Da observação à interrogação, passando pela conceção de teorias e experimentação, no sentido de se conseguirem as conclusões que acalmem o espírito inquisidor dos que observam a realidade que os rodeia, constituem, desde sempre, os passos dinâmicos de evolução nos diversos campos das ciências.

Não deixa de ser, no entanto, um fator de interesse em si, que uma dissertação dirigida a uma área científica, tendo como objeto de estudo um conjunto de produtos denominados por Dispositivos Médicos (DM), cujos desenvolvimentos científicos e tecnológicos ditam as interrogações que conduziram a este projeto, encontre o seu ponto de partida nos campos da filosofia e da linguística.

Mário Vargas Llosa (2012), num dos seus ensaios descreve que “o conhecimento tem a ver com a evolução da técnica e das ciências” e de que a “cultura é algo anterior ao conhecimento, uma propensão do espírito, uma sensibilidade e um cultivo da forma que dá sentido e orientação aos conhecimentos”, marcada pelos “acontecimentos económicos e sociais ocorridos até ao momento”. Markus Gabriel (2014) defende que o “mundo” que cada um “vê” não é mais do que uma série de conjuntos tidos como “domínios temáticos” que aglutinados e sobrepostos em alguns pontos formam a realidade que o indivíduo conhece e à qual dá sentido. Com ele é introduzida a noção de “campo de significado”, onde a existência de um “objeto” é determinada por características únicas que ditam o seu aparecimento num desses “campos”, distinguindo-o dos outros, mas que ao mesmo tempo sem os quais este deixa de existir. (1) (2)

Tendo presente que as evoluções sociais, económicas e políticas nas diferentes regiões do globo têm moldado a forma como o ser humano interpreta a sua realidade e de que as diferentes características culturais, assim ditadas, ao longo História, conduzem ao aparecimento de múltiplos “campos de significado”, moldados por paradigmas, onde questões de semântica podem alargar os hiatos encontrados nas diversas interpretações daquela que deveria ser para todos uma mesma realidade, torna-se necessário o estabelecimento, num campo que se entende como científico como o da Classificação e Fronteiras dos DM, um conjunto de premissas basilares e de regras de interpretação, por forma a suprimir essas brechas e, assim, assegurar o usufruto daqueles que em todo o mundo podem beneficiar dos milhares de produtos

enquadrados nesta área, tendo sempre presente que aliado ao “benefício” que a sua existência poderá representar, esta um “risco” inerente à mesma que não pode ser descorado.

Estendendo, inicialmente, como pano de fundo aquelas que serão as regiões mais relevantes em termos económicos no que aos DM dizem respeito, não se trata de dissecar todos os processos burocráticos determinantes das diferentes classificações atribuídas a um conjunto tão heterogéneo de produtos, mas antes de perceber quais as premissas decretórias das diversas classificações que podem render as discrepâncias e diferenças encontradas para um mesmo produto e que representarão entraves ao seu desenvolvimento e/ou comercialização, determinando a sua chegada a quem dele necessite nas condições mais seguras e de eficácia demonstrada que salvaguardem, sempre, o bem estar deste último.

Entendendo o “conceito” como uma representação mental, geral e abstrata de uma realidade que reúne os caracteres comuns de um conjunto de objetos que os torna distintos de um outro conjunto a que possam pertencer, sabendo, ao mesmo tempo, que as ideias subjacentes à sua construção resultam do ambiente cultural e social em que o mesmo é construído e dada a multiplicidade destes “ambientes”, torna-se necessário partir de uma base comum no sentido de criar um “campo de significado” para os DM válido, onde sejam suprimidas as diferenças que ditam os aspetos que tornam relevante esta análise. (3)

Focando a observação nos mercados da União Europeia (UE) e dos Estados Unidos da América (EUA), um primeiro ponto de encontro e, porventura, mais relevante no que a esta área concerne, é representado pela Organização Mundial de Saúde (OMS)² (4).

Este organismo associado à Organização das Nações Unidas (ONU)³, por sua vez, criada sob o desejo de união multicultural do pós-guerra, no sentido de diminuição da probabilidade de conflito e de maior cooperação entre as nações, determinou a definição de DM como “um instrumento, aparelho, aplicação, implante, reagente ou padrão in vitro, software, material ou outro artigo similar ou relacionado, destinado pelo seu fabricante a ser utilizado, sozinho ou em combinação, em seres humanos com um ou mais dos seguintes objetivos:

- Diagnóstico, prevenção, monitorização, tratamento ou alívio de doença;
- Diagnóstico, monitorização, tratamento, alívio ou compensação de lesão;

² Fundada em 1948, composta, atualmente, por mais de 150 países.

³ Fundada em 1945.

- Investigação, substituição, modificação ou suporte da anatomia ou de processo fisiológico;
- Suporte ou manutenção de Vida;
- Controlo de concepção;
- Desinfecção de dispositivos médicos;
- Facultar informação com fins médicos através da avaliação de espécimes derivados do organismo humano e cuja ação pretendida, dentro ou sobre o organismo humano, não é alcançada por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora possa ser auxiliada nas suas funções por tais meios”.

(5) (6) (7) (8)

Com uma definição tão abrangente para a representação de um conjunto, os DM constituirão um vasto leque de produtos que se estendem desde um simples depressor de língua⁴ até ao mais sofisticado meio de intervenção cirúrgica. (3)

Há, no entanto, que atender que embora o conceito de DM seja já por si extremamente alargado, permitindo, atualmente, a inclusão de mais de 500.000 tipos de dispositivos, o que por si só constituirá um meio de ocorrência de ambiguidade pela variedade de características identificadas, o mesmo acabe por incluir outras que por questões de semântica e de interpretação linguística poderão ser assim assumidas por meio de diferentes abordagens. (9) (10) Tal acaba por acarretar dificuldades na identificação, classificação e demarcação de fronteiras no que aos DM dizem respeito.

Note-se, por exemplo, a utilização na definição apresentada de termos como “fins médicos”, “tratamento”, “prevenção” e até o de “doença” cujas diferentes interpretações podem render a identificação de um objeto como um DM menos clara. “À primeira vista a resposta à questão “o que é uma doença?” poderá parecer direta. (...) Mas uma pesquisa ao longo de um qualquer dicionário médico demonstra que a articulação de uma definição satisfatória de doença é surpreendentemente difícil. Também não é de muita ajuda a definição de doença como o oposto de saúde, dado que as definições de saúde são também enganosas.” (11)

A própria OMS define, como parte integrante do seu documento de fundação, a “saúde” como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou efemeridade”, numa visão tida por muitos como holística e utópica. (4)

⁴ Pequeno instrumento de madeira arredondada nas extremidades utilizada em medicina para observação da cavidade bucal.

Seguindo a mesma linha de pensamento anterior, deparamo-nos com uma realidade com diversos “campos de significado” dentro dos quais serão albergados outros. Uma vez que não é possível a existência dos conceitos de saúde e doença fora da “pessoa humana” que define estes “campos” como parte da sua “realidade” e sendo este resultado do seu contexto sociocultural, somos conduzidos a abordagens relativas aos DM, porventura, erróneas daquilo que será claro para uns e dúbio para outros, fazendo com que no mercado global de DM possam coexistir produtos cujas determinações rendem dúvidas que podem comprometer a segurança e o bem-estar daqueles que deles usufruem.

Facto que se torna mais evidente quando se assume que, uma vez identificado como DM, um dado produto será sujeito a procedimentos de regulação diferentes daqueles que não são tidos como tal e que, mesmo neste conjunto, diferentes produtos encontram-se sujeitos a abordagens distintas por parte das entidades reguladoras envolvidas ao serem enquadrados em classes com um controlo regulatório crescente consoante o grau de risco que possam representar⁵.

A necessidade de um sistema harmonizado de Classificação e de Demarcação de Fronteiras dos DM resulta, em primeira instância, destas diferenças. O mesmo deverá ser construído no sentido de assegurar a eficácia e a segurança dos produtos que chegam ao mercado através de um conjunto de premissas que conduzam à identificação clara de um objeto como sendo um DM e que permita que o mesmo, sujeito às orientações regulatórias dos mercados, apresente as características de qualidade e segurança que assegurem a função para a qual foi concebido, sem colocar em risco aqueles que dele poderá beneficiar, assim como os responsáveis pela sua manipulação. (12)

Passe-se, então, de uma via de discussão epistemológica para a de uma realização paradigmática que consista na introdução de um modelo de Classificação de Demarcação de Fronteira de DM passível de ser adotado e sustentado pelas entidades e fabricantes sobre as quais recaem a responsabilidade de avaliação destes produtos e que, ao mesmo tempo, permita a estes últimos uma interpretação mais coerente dos regulamentos sob os quais recaem os seus artigos. (13)

Sobretudo a nível europeu, onde uma legislação datada e dispersa não consegue, atualmente, fazer frente ao desenvolvimento tecnológico e ao aparecimento de novas combinações de produtos cujas características em determinados pontos parecem querer afastar-se do enquadramento legal onde se encontram, conduzindo a uma

⁵ Note-se que a própria abordagem de “grau de risco” pode não ser uníssono.

prova de “força” entre fabricantes e reguladores implementados nos diversos Estados-Membros.

Não se parte da definição apresentada pela OMS por acaso. Embora esta só obtenha fundamento legal por inclusão no sistema legislativo dos países que a subscrevem, a verdade é que esta organização representa o mais antigo patamar de convergência entre as nações que procuram estabelecer o grau de cooperação necessária à formação de um sistema harmonizado em termos de saúde, não apenas nos que aos DM diz respeito. (14)

Através da OMS existe, igualmente, a procura de um sistema harmonizado de regulação de DM, no âmbito dos objetivos estratégicos estabelecidos pela mesma no sentido de “assegurar o acesso, qualidade e utilização melhorada de produtos e tecnologias médicas”, patrocinando iniciativas como a publicação de orientações e a criação ou acompanhamento de estruturas de harmonização como a *Global Harmonization Task Force* (GHTF) (1992), entretanto extinta, mas cujos trabalhos encontram continuidade na *International Medical Device Regulators Forum*⁶ (IMDRF). (15) (7) (16) (17)

Contudo, os números envolvidos e as implicações socioeconómicas que este sector representa parecem, à semelhança do que acontece com a definição propriamente dita para DM, influenciar e, em paralelo com os aspetos ditos “culturais”, moldar aquilo que pode ou não ser tido como DM.

Vejamos o mercado global dos DM que está, atualmente, avaliado em cerca de 228 mil milhões de dólares. Um valor que tem vindo a crescer, substancialmente, desde 2010 (164 mil milhões) e que se prevê possa atingir, até 2018, os 440 mil milhões de dólares, com um crescimento aproximado de 4.4% ao ano, apresentando-se a área de diagnóstico como o segmento de maior interesse com vendas a superarem os 54.5 mil milhões. (18)

Os EUA são responsáveis, em termos globais, por cerca de 38% (2012) do total deste mercado, sendo esperado um crescimento estável nos próximos anos impulsionado, entre outros, pelo crescimento económico⁷, uma demografia favorável, o acesso melhorado aos cuidados de saúde por parte da população e a procura de produtos com uma relação custo-efetividade melhorada. (19) (20)

Cerca de 7000 empresas estão enquadradas no sector dos DM nos EUA, sendo 80% deste conjunto composto por entidades de pequena e média dimensão, algumas com menos de 50 colaboradores, apesar de no mesmo se encontrarem 32 das 46 que, a

⁶ imdrf.org

⁷ “A economia dos EUA tem recuperado da crise, apesar do crescimento mais lento e da existência de um maior fosso na igualdade de oportunidades.” (82)

nível mundial, representam vendas superiores a 1000 milhões de dólares anuais. No seu conjunto acabam por empregar, de forma direta, cerca de 400.000 pessoas e, indiretamente, mais de 2 milhões. (21) (22)

O mercado europeu, cujos principais constituintes serão a Alemanha, a França, a Itália, o Reino Unido⁸ e a Espanha, e de onde se espera uma expansão e crescimento de cerca de 9% ao ano, mais lento devido à crise na Zona Euro, ocupa o segundo lugar mundial, seguido da China que, com um crescimento médio de 20% ao ano, desde 2009, é avaliada em mais de 48 mil milhões de dólares.

À semelhança do mercado norte-americano, no continente europeu a maioria das empresas que compõem o sector dedicado aos DM são de pequena e média dimensão (95%), absorvendo cerca de 575 000 pessoas, num universo a rondar as 25000 unidades de produção. (9) (23)

Dados desta natureza espelham a importância crescente dos DM, não apenas no que respeita ao seu contributo para a saúde e bem-estar das populações que deles beneficiam, mas, ao mesmo tempo, pelo impacto substancial que impõem no ambiente socioeconómico das mesmas.

Este facto representa uma preocupação acrescida na determinação das políticas de regulação nesta área, uma vez que embora as entidades nacionais responsáveis pelas mesmas assumam como premissa fundamental comum a salvaguarda da Saúde Pública, procurando fazer chegar ao mercado produtos seguros e com uma relação custo / efetividade demonstrada, têm, simultaneamente, de assegurar as condições necessárias à disponibilidade destes e contribuir para a competitividade nos mercados em que operam.

Os casos concretos dos EUA e da Europa, pela expressão dos seus mercados e a sua dominância a nível mundial revestem-se de particular interesse ao serem identificados diversos pontos comuns, mas cujas singularidades rendem o distanciamento em vários outros, levando os fabricantes a duplicar esforços no sentido de satisfazer as imposições de ambos os sistemas. Facto que coloca entraves à inovação e geram preocupações em relação à igualdade e eficácia nas práticas de saúde, uma vez que estas estão intimamente ligadas à disponibilidade e alcance dos DM. Estudos incluem mesmo a Regulação como um dos pilares basilares responsáveis pelo desenvolvimento e inovação do sector o que, para as regiões analisadas, face ao aumento da expressão dos mercados asiático e da América latina, à deslocação de empresas dedicadas aos DM para localizações com

⁸ Nota: a realização deste trabalho teve início antes do referendo de 23 de junho de 2016 ("*Brexit*") no Reino Unido que ditou o abandono por parte deste da União Europeia, cujas implicações no momento da escrita deste documento ainda não estavam esclarecidas no que à área de DM concerne.

um ambiente regulamentar mais favorável e a necessidade de uma disponibilização mais célere dos DM, não apenas pelo benefício dos doentes, mas para a salvaguarda das estruturas empresariais, torna imperativo uma revisão dos sistemas de orientação implementados, para que exista uma conjugação dos critérios que assegure a segurança das populações e alivie o impacto económico negativo e as disparidades nos cuidados de saúde resultantes das diferenças existentes.

A necessidade de criação de um sistema harmonizado no sentido de aliviar as ambiguidades encontradas, algumas das quais serão mais adiante abordadas a título de exemplo, poderá não ser tão linear como se espera.

Embora no seguimento desta linha de procura de uniformidade surgem sistemas como:

- A *Global Medical Device Nomenclature System* (GMDN)⁹, por forma a acomodar a enorme variedade de produtos e formas em contante desenvolvimento e evolução que representam os DM, determinando a existência de 16 categorias destes que consistem em mais de 10.000 grupos genéricos. A GMDN representa uma base de dados importante no estabelecimento de políticas nacionais relativas aos DM ao permitir uma identificação precisa destes, determinante na classificação e no consequente percurso de regulação a tomar. (24)
- A *International Organization for Standardization* (ISO)¹⁰, fundada em 1946, como reflexo, também ela, de uma maior clarificação e uniformização necessárias, neste caso, na Indústria, é constituída por 163 países, promovendo padrões de produção e de controlo da qualidade que auxiliam nas decisões administrativas e governamentais em diversos aspetos, nomeadamente, na introdução de produtos nos mercados.

A verdade é que na base de construção do sistema de regulação que se deseja o mais uniforme possível, não se encontra apenas a interpretação do conceito de DM em si, mas a forma como esse mesmo conceito é materializado.

De um sistema que podemos encarar como maioritariamente “comparativo” encontrado nos EUA colidimos com um sistema que aqui podemos encarar como, maioritariamente, de “*standalone*” Europeu. Este último, como se verá adiante, cada vez mais conduzido no sentido de determinação de DM por recurso a informação produzida somente por este e não por outra cuja semelhança poderia servir de argumento à sua identificação como tal.

⁹ gmdnagency.org/

¹⁰ iso.org/

A terminologia aqui adotada resulta, como se verá, da aplicação no caso dos EUA de comparadores, introduzindo a noção de “substancialmente equivalente” (25) ao passo que os DM sujeitos aos regulamentos europeus sê-lo-ão mediante a aplicação de regras individuais com as quais se procura a caracterização e consequente classificação de um dado produto. Será certo que no sistema europeu um método comparativo estará também presente, servindo de argumento aos fabricantes para o reconhecimento dos seus produtos, mas provas dadas pelos mesmos ao abrigo das imposições das diretivas comunitárias adotadas estarão na base de decisão.

Não se poderá dizer, no entanto, que, por comparação, um sistema será mais adequado do que outro para assegurar a eficácia e a segurança dos produtos em avaliação, mas de pontos comuns será possível produzir uma reta transversal que crie um novo caminho através destas vias paralelas? Será possível eliminar ambiguidades que ditam a existência de Dispositivos Médicos de Fronteira (DMF) que se encontram no limite das classes identificadas ou, pura e simplesmente, fora de todo o conjunto?

Com as novas determinações a serem emanadas brevemente pelas instituições europeias, uma parte desta questão poderá encontrar resposta, embora em alguns pontos, pelo alargamento de definições e a introdução de novos conceitos algumas dúvidas podem, em alguns casos, permanecer.

As diferenças sociais, económicas e culturais ditam a existência de sistemas de regulação de DM diferentes nos dois continentes, mas a nível da UE nota-se um esforço de consolidação do sistema para uma melhor fluidez do seu mercado interno e será a partir deste esforço que se procurará um algoritmo que, pelo menos, a nível europeu, permita dissecar a questão dos DMF.

2. Metodologia e Métodos

Com o objetivo de criação de um algoritmo que a permita a anulação de ambiguidades que ditam a existência de DMF, estudaram-se os dois sistemas de regulação aplicados nos mercados americano e europeu que demonstram, no momento de escrita deste documento, o maior impacto no que a esta área concerne. Na procura de pontos de convergência entre os sistemas de regulação de DM nos EUA e na Europa, foi feita uma pesquisa bibliográfica e com recurso à *Internet*, através do motor de busca da Google®, com consulta, entre outros, aos sites do regulador norte-americano¹¹, da Comissão Europeia¹² (ComE) e do Parlamento Europeu (PE).

Procura-se enquadrar as estruturas legislativas existentes, identificando e caracterizando as suas premissas basilares no sentido de reconhecer as semelhanças e elementos distintivos destas que possam ser objeto de modificação ou de adoção conjunta que facilite a classificação e introdução de DM em ambos os mercados.

O recurso a informação disponibilizada por outras entidades (empresas, academias e instituições nacionais) com funções de decisão e/ou de consultadoria nesta área e que têm vindo a desenvolver um conjunto de procedimentos que visam facilitar a comercialização de DM nas duas regiões também foi considerada dada a aplicação prática dos princípios identificadas e adotadas em ambos os casos.

Com a informação recolhida, é-se conduzido a uma comparação dos dois sistemas de regulação em termos de:

- Procedimentos de autorização de introdução no mercado;
- Estrutura legal das entidades envolvidas;
- Requisitos técnicos dos produtos envolvidos;
- Obrigações pós introdução no mercado;
- Transparência.

A pesquisa foi realizada, preferencialmente, em inglês, pelo facto de se ter verificado que o número de resultados obtidos pelo motor de busca utilizado é substancialmente

¹¹ fda.gov/

¹² ec.europa.eu/

superior ao da pesquisa realizada em português, com a introdução dos seguintes termos e combinações dos mesmos:

- *“Medical Device”*;
- *“Medical purpose”*
- *“Classification of Medical Devices”*;
- *“Borderline Medical Devices”*;
- *“Benefit and Risk of Medical Devices”*;
- *“Medical Device Regulation”*;
- *“Medical Devices in Europe”*;
- *“Medical Devices in the United States”*;
- *“Food and Drug Administration”*;
- *“European Commission”*;
- *“European Internal Market”*;
- *“Medical Devices Harmonization + Standards”*;
- *“Quality Management Systems for Medical Devices”*;
- *“Quality Management Standards for Medical Devices”*;
- *“CE marking”*;
- *“ISO + Medical Devices”*;
- *“ISO 13485”*.

Dos diversos portais consultados entre janeiro de 2016 e novembro do mesmo ano, os de entidades oficiais ou oficialmente reconhecidas foram tidos em maior consideração pela fiabilidade da informação apresentada, tendo-se recorrido, também, a entidades do foro privado, sobretudo de empresas de consultadoria, pela aplicação prática das decisões emanadas pelos primeiros.

Assim, os portais seguintes, e as ramificações obtidas a partir dos mesmos, uma vez que neles são encontrados diversos *links* para recolha de informação específica, revelaram ser aqueles cujas informações seriam a mais pertinente para o estudo:

- <http://www.who.int/en/> (*World Health Organization*);
- http://ec.europa.eu/index_en.htm (*European Commission*);
- <http://www.fda.gov/> (*United States Food and Drug Administration*);
- <http://uscode.house.gov/> (*United States Code*)
- <http://www.iso.org/iso/home.html> (*International Organization for Standardization*);
- <https://www.cen.eu/Pages/default.aspx> (*European Committee for Standardization*);
- <https://www.cenelec.eu/> (*European Committee for Electrotechnical Standardization*);

- <https://www.emergogroup.com/> (*Emergo Group*)

A título ilustrativo de alguns dos pontos a seguir apresentados, artigos consultados através de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*) permitiram, através da sua leitura, cimentar os mesmos.

3. Conceitos Gerais de Regulação de Dispositivos Médicos

Tanto nos EUA como na Europa, os sistemas de classificação dos DM são utilizados como base nos procedimentos de autorização de introdução no mercado. Desta forma, é feita a distinção, consoante o seu risco potencial, em DM de risco baixo, médio ou elevado, sendo esta classificação determinante no processo de autorização de introdução no mercado que se segue.

Para além de um alargamento da definição de DM, como adiante se verá, foram também introduzidos novos regulamentos orientadores na classificação de DM, desta feita, em classes, com um controlo regulatório crescente, com base no potencial risco para o utilizador [Tabela 1.]. Uma característica do sistema de classificação defendida pela própria GHTF e reforçada pela IMDRF. (26)

TABELA 1. SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE DM PROPOSTO PELA GHTF

Classe	Nível de Risco	Exemplos de DM
A	Baixo	Pensos, compressas não esterilizadas
B	Moderado	Agulhas intradérmicas, equipamentos de sucção
C	Moderado-Elevado	Ventiladores, implantes ósseos
D	Elevado	Válvulas cardíacas, <i>pacemakers</i>

Estas classes serão determinadas por diferentes requisitos aos quais os DM se encontram sujeitos para salvaguarda da segurança dos que com eles contactam e na avaliação da sua eficácia, sendo influenciada por fatores como a sua utilização pretendida, o local de contacto deste com o doente e a duração desse mesmo contacto, assim como, se se trata de um DM ativo¹³ ou não. (27)

A intenção destes sistemas de classificação dos DM é a de aplicar um nível adequado de controlo que assegure a sua segurança e eficácia, guardando os procedimentos

¹³ “DM cujo funcionamento depende de uma fonte de energia elétrica ou outra, não gerada diretamente pelo corpo humano ou pela gravidade, e que atua por conversão dessa energia.” (27)

mais restritivos para aqueles que demonstram um maior risco para os utilizadores [Fig.1].

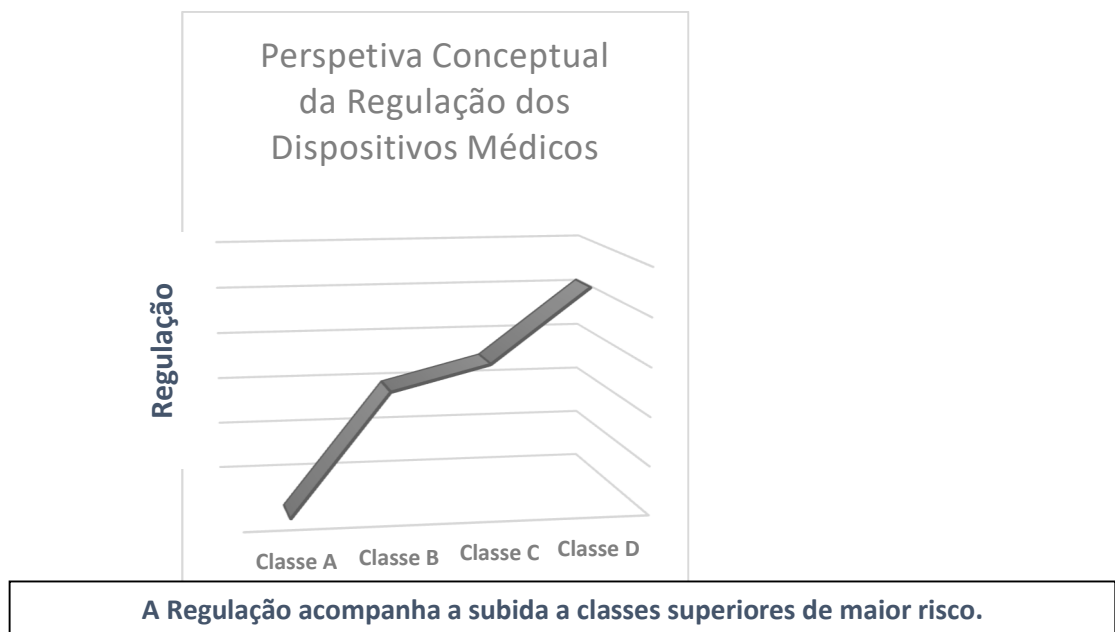


FIGURA 1. PERSPETIVA CONCEPTUAL DA REGULAÇÃO DE DM EM FUNÇÃO DO RISCO

Desta forma procura-se facilitar a identificação por parte do fabricante da classe na qual o seu dispositivo se enquadra, facultando orientação para o percurso regulatório a seguir e, ao mesmo tempo, auxiliar o regulador na determinação das condições a definir para a sua introdução no mercado e comercialização, estabelecendo os requisitos de conformidade do mesmo. (26)

4. A Regulação dos Dispositivos Médicos nos Estados Unidos da América

A ordem legislativa nos EUA encontra-se organizada no *United States Code of Federal Regulations* (CFR)¹⁴, representando esta a consolidação das principais leis em vigor no país. Mantida pela *Office of the Law Revision Counsel* (OFLC), integrada na *US House of Representatives* (USHR), em função das ações desenvolvidas pelo

¹⁴ uscode.house.gov/

Congresso dos EUA e subsequentemente aprovadas. Os diplomas adotados encontram-se codificados e distribuídos ao longo de um conjunto de temas gerais organizados em dossiers distintos denominados por *Títulos*. Posteriormente, divididos em capítulos e subdivididos em seções, serão nestes *Títulos* que se encontram os conceitos e definições em linguagem estatutária, entretanto adotadas. (28)

4.1. Food Drug and Cosmetic Act

O *Title 21* deste compêndio (adiante referido apenas como “Título”), dividido em 9 volumes, engloba três capítulos, o primeiro dos quais a cargo da *Food and Drug Administration* (FDA), onde se estabelece a estrutura legal da atividade exercida por esta organização federal e os seus alvos de intervenção.

Será neste Título que se encontra estruturada, também, a legislação que visa os DM, definindo os mesmos como “um instrumento, aparelho, implemento, máquina, invento, implante, reagente in vitro ou outro artigo similar ou relacionado, incluindo qualquer componente, parte ou acessório, que é:

- Reconhecido no Formulário Nacional oficial, ou na Farmacopeia dos EUA, em qualquer suplemento destes,
- Destinado à utilização para diagnóstico de doença ou outras condições, ou na cura, mitigação, tratamento, ou prevenção de doença, no Homem ou animais,
- Destinado a afetar a estrutura ou qualquer função do organismo humano ou animal e que não alcança o seu propósito por ação química no interior ou sobre o organismo humano ou de outros animais e que não depende da metabolização para alcançar o seu propósito.”

A definição assim apresentada vai ao encontro daquela que é defendida pela OMS, encontrando, desta forma, o fundamento legal que lhe faltava aquando da apresentação feita, anteriormente, sendo agora possível, a partir desta, estabelecer um conjunto de procedimentos e conceitos acessórios para os diversos intervenientes nesta área, quer no que respeita à sua caracterização, quer no que se refere às obrigações inerentes a cada um deles.

O *Center for Devices and Radiological Health* (CDRH) da FDA é responsável pela regulação das empresas que fabricam, embalam, rotulam e/ou importam DM vendidos nos EUA. (29)

4.2. Classificação de Dispositivos Médicos nos Estados Unidos da América

Não é, no entanto, possível a identificação clara das regras específicas implementadas por parte do regulador norte-americano no que à classificação dos DM concerne. A própria definição dada a estes pelo Título, revisto com uma periodicidade anual, sugere uma versão mais alargada relativamente à que era defendida pela *Food Drug and Cosmetic Act* (FDCA) de 1976, o que se coaduna com a constante inovação e evolução tecnológica associada a esta área. (9)

A descrição que se segue resulta de pesquisas online de legislação e através do site da FDA no sentido de facultar uma visão geral do sistema adotado. (30)

Assim, com relação aos critérios subjacentes à determinação das classes definidas para os DM, nos EUA, tem-se:

- Classe I

Onde os chamados “controles gerais”¹⁵, serão suficientes para assegurar a segurança e a eficácia do dispositivo;

Caso não exista informação suficiente acerca da segurança e eficácia do dispositivo por meio de controles gerais, a mesma poderá ser determinada por “controles especiais”¹⁶ se o dispositivo em questão não se destina ao suporte de vida nem a sua utilização pressupõe risco para esta ou prejuízo para o seu utilizador e desde que se disponha de informação suficiente acerca do mesmo.

- Classe II

Nesta encontram-se dispositivos que poderão ser ou serão mesmo sujeitos a “controles especiais”. Nesta classe incluem-se aqueles para os quais os “controles

¹⁵ Conjunto de disposições basilares comuns a todos os DM, que fornecem a FDA meios para garantir a sua segurança e eficácia. Eles incluem parâmetros que se relacionam com a adulteração; rotulagem; registro e listagem do dispositivo; notificações; dispositivos proibidos; critérios de reparação, substituição ou reembolso; registos e relatórios; dispositivos de acesso restrito e boas práticas de fabrico (BPF).

¹⁶ Conjunto de medidas adotadas com base na informação conhecida acerca de um dado DM específico que em conjunto com os “controles gerais” permita a avaliação e salvaguarda da segurança e eficácia do mesmo.

gerais” serão insuficientes para assegurar a segurança e eficácia e para os quais exista informação suficiente para estabelecer controlos especiais que incluem:

- Padrões de performance;
- Vigilância pós-mercado;
- Registo de doentes;
- Desenvolvimento e / ou distribuição de documentos orientadores que incluem a submissão de dados clínicos e recomendações de utilização;
- Um conjunto de ações tidas como necessárias e adaptadas às situações em que o DM se apresente com ação de suporte de vida.

- Classe III

Nesta classe incluem-se os DM para os quais será necessária uma autorização pré-mercado (APM), dada a inexistência de informação suficiente que assegure que os “controlos gerais”, assim como os “controlos especiais” determinados para os DM de Classe II, sejam suficientes para determinar a segurança e a eficácia dos mesmos. Adicionalmente, são aqui incluídos os DM de suporte de vida ou cuja utilização representa um perigo para esta ou possível prejuízo, em termos de saúde, do seu utilizador.

Na **Fig.2.** encontra-se esquematizada a descrição agora apresentada, sendo-se remetido para a introdução de um processo característico da classificação de DM nos EUA com a introdução do conceito de Submissão de 510(k).

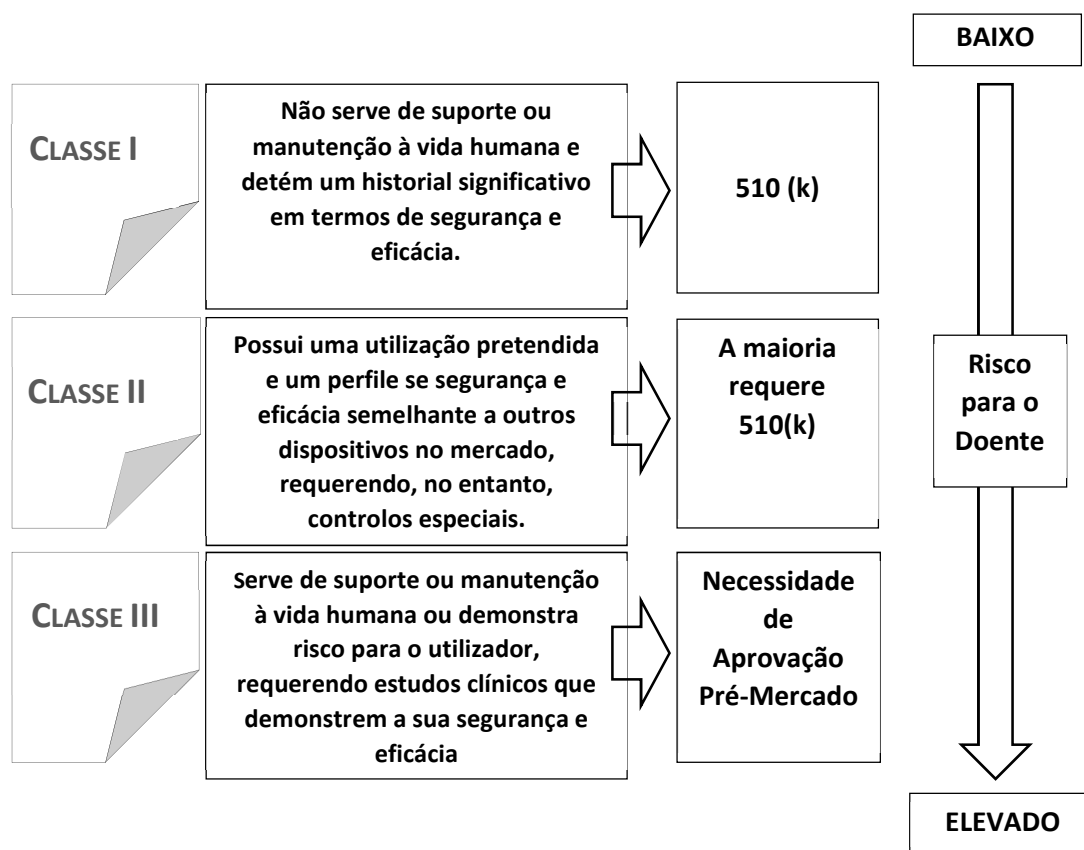


FIGURA 2. CLASSIFICAÇÃO DE DM DE ACORDO COM A FDA

4.3. Submissão 510(k) – Conceito de Predicado

Um fabricante que pretenda comercializar nos EUA um DM de classe I, II e III com uma utilização pretendida em humanos, para o qual uma APM não é necessária deve submeter à FDA um documento identificado como 510(k) a “não ser que o dispositivo se encontra isento dos requerimentos da FDCA ou não exceda as limitações dessa exceção no ponto 9 dos capítulos de regulação dessa exceção¹⁷. (31)

Não existe um formulário próprio para 510(k), contudo, os requisitos de submissão encontram-se descritos no Título da CFR, na parte 807, “Subparte E”.¹⁸

¹⁷ A escova de dentes a abordar, como exemplo, do ponto 6, é enquadrada nestas exceções.

¹⁸ “Antes de comercializar um dispositivo cada entidade deve receber uma ordem, sob a forma de carta, da FDA em que esta considera o dispositivo substancialmente equivalente a outro e pode ser distribuído no mercado.” A resposta surge cerca de 90 dias após a submissão e não obriga a uma vistoria por parte do regulador antes de se iniciar a comercialização, embora deva esta subentendo um sistema de BPF implementado.”

510(k) é um pedido de introdução no mercado feito à FDA onde o requerente procura demonstrar que o DM a ser comercializado é pelo menos tão seguro e eficaz, isto é “substancialmente equivalente” a outro já legalmente comercializado¹⁹, fazendo com que o mesmo não tenha de ser sujeito a uma autorização APM.

O comparador para o qual se pretende a determinação de “equivalência substancial” assume a denominação de “predicado”.

Um dispositivo diz-se substancialmente equivalente por comparação com um predicado se:

- Possui a mesma utilização pretendida e as mesmas características tecnológicas;
- A mesma utilização pretendida, podendo existir algumas diferenças tecnológicas;
- Possui características tecnológicas diferentes, mas a informação submetida à FDA não levanta questões relacionadas com a segurança e eficácia e demonstra que o DM é pelo menos tão seguro e eficaz ao que se encontra já legalmente comercializado.

A “equivalência substancial” é, assim, estabelecida com respeito à utilização pretendida, *design*, energia utilizada ou entregue, materiais, composição química, processo de fabrico, performance, segurança, eficácia, rotulagem, biocompatibilidade e outras características aplicáveis. Um DM não pode ser comercializado nos EUA antes de ser emitido o parecer da FDA declarando essa a equivalência substancial e caso esta entenda que a mesma não existe, o requerente poderá procurar outras vias como:

- Uma nova submissão 510(k) com novos dados;
- Requerer a designação de classe I ou II pelo *processo de novo* (na linha do *stand alone* europeu que se verá mais adiante)
- Pedir a reclassificação e assim obter um predicado diferente
- Submeter uma PMA. (25)

Nos EUA o enquadramento de um DM numa dada classe é feito, dado o anteriormente exposto, por um método comparativo, onde a noção de “predicado”²⁰ assume particular importância.

A FDA tem estabelecida a classificação de aproximadamente 1700 tipos genéricos de DM que se encontram agrupados por 18 especialidades médicas distintas definidas como “painéis” e descritas na **Tabela 2..** (32)

¹⁹ Título 21 CFR 807.92 (a)(3).

²⁰ Diz-se de DM já comercializado, tido como substancialmente equivalente ou semelhante a um outro que procura autorização de introdução no mercado.

TABELA 2. PAINÉIS DA FDA RESPONSÁVEIS PELA CLASSIFICAÇÃO DE DM

Especialidade Médica	Enquadramento no Título 21 do CFR
Anestesiologia	Parte 868
Cardiovascular	Parte 870
Química	Parte 862
Medicina Dentária	Parte 872
Otorrinolaringologia	Parte 874
Gastroenterologia e Urologia	Parte 876
Cirurgia Geral e Plástica	Parte 878
Clínica Geral	Parte 880
Hematologia	Parte 864
Imunologia	Parte 866
Microbiologia	Parte 866
Neurologia	Parte 882
Ginecologia e Obstetrícia	Parte 884
Oftalmologia	Parte 886
Ortopedia	Parte 888
Patologia	Parte 864
Fisioterapia	Parte 890
Radiologia	Parte 892
Toxicologia	Parte 862

Cada um destes tipos genéricos de DM é enquadrado numa das três classes com base no nível de controlo necessário para assegurar a segurança e eficácia do mesmo.

A classe na qual um determinado dispositivo é encaixado determina, entre outros, o tipo de submissão/aplicação requerido pela FDA para a introdução do mesmo no mercado, pelo que conhecer a classificação correta de um DM constitui um passo crítico na identificação da via de regulação apropriada para a sua comercialização nos EUA, uma vez que, dependendo desta, o tempo e os custos associados à sua introdução no mercado variam caso o dispositivo seja:

- Isento de Notificação 510(k);
- Requeira libertação sob a 510(k);
- Aprovação por meio de uma APM ou outro tipo de submissão.

Ao conhecer a classificação correta do DM, o fabricante saberá também se o mesmo se encontra sujeito aos regulamentos de sistemas de SGQ ou se é isento destes.

[Fig.3.]. (33)

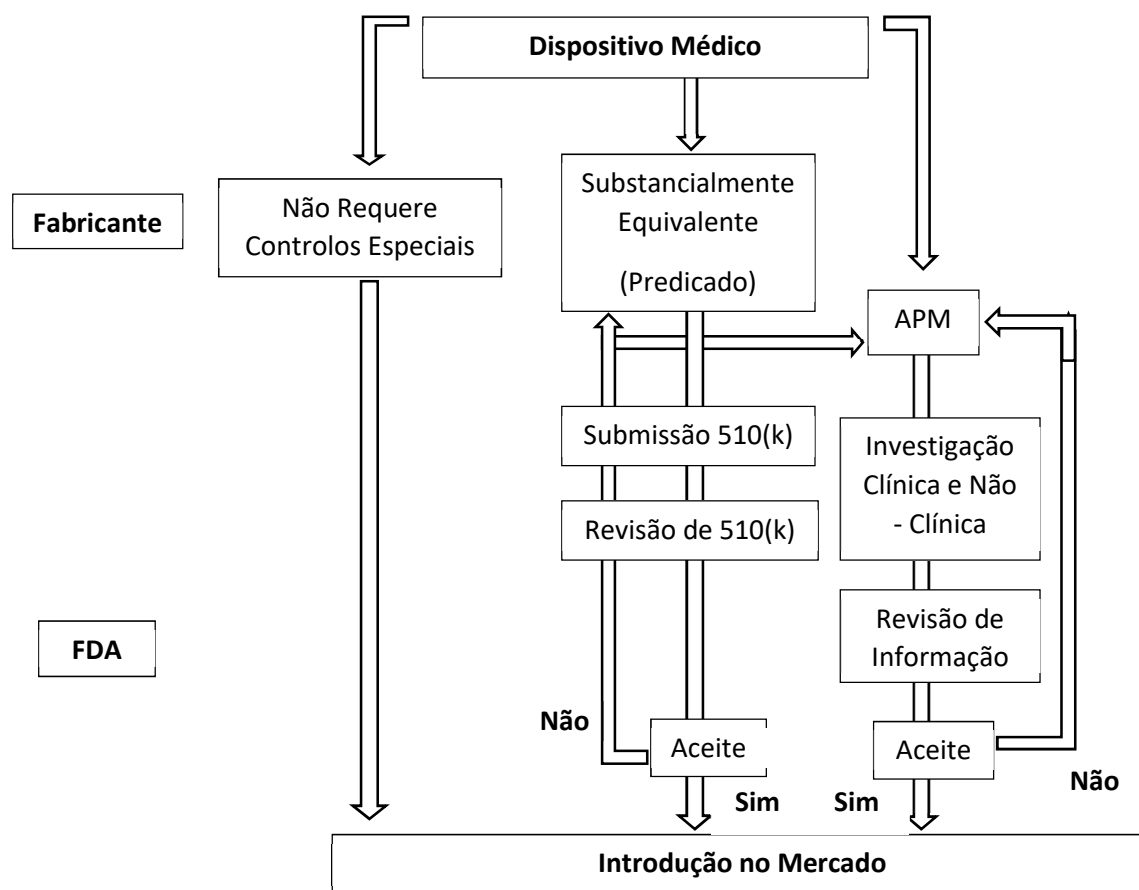


FIGURA 3. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PROCESSO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DE DM NOS EUA.

À maioria dos DM é atribuído um número de regulação (NR) composto por sete dígitos (123.4567). Os primeiros três dígitos do NR identificam o painel médico especializado ao qual o dispositivo pertence, descrevendo-o em termos gerais e a sua utilização pretendida.

A FDA determina ainda a utilização de um código de três letras à maioria dos dispositivos que podem ser encontradas na sua base de dados de classificação de produto.

Existem atualmente 4000 códigos únicos de produto identificados ao longo dos diversos ramos de DM.

É frequente que códigos diferentes de produtos podem estar associados a um mesmo número de regulação, pelo que é importante que o fabricante se certifique que tem identificado o código de produto correto e o número de regulação no sentido de submeter o tipo correto de submissão para que o produto possa ser comercializado nos EUA. (34)

5. Regulação de Dispositivos Médicos na Europa

À semelhança do verificado para o sistema norte-americano, também a nível europeu o sistema de classificação de DM assenta na associação do nível de risco associado aos mesmos em conjugação com a avaliação da sua segurança e eficácia, distribuindo-os ao longo de um conjunto de classes.

Tal resulta do “reconhecimento de que não é economicamente viável ou justificável na prática sujeitar todos os DM aos mais rigorosos procedimentos de avaliação da conformidade, sendo um sistema graduado de controlo mais apropriado”.²¹ (35) Neste sistema o nível de controlo corresponderá ao nível de perigo potencial inerente ao tipo de DM considerado, auxiliando, desta forma, os procedimentos de avaliação de conformidade necessários, uma abordagem à semelhança do verificado para o mercado dos EUA.

A UE surge na sua essência, também, de um esforço de harmonização no sentido de facilitar as trocas comerciais entre os seus países membros²². (36) No entanto, quando se pretende a comparação entre os EUA e a Europa poderá não se tratar apenas da União constituída por 28 países²³. Na verdade, são identificados, atualmente, 33 *stakeholders* com interesse na legislação europeia referente aos DM. Nas áreas onde são requeridas a harmonização dos requisitos legais ou regulamentos administrativos, a Comissão Europeia (ComE), seu organismo executivo, desenvolve regulamentos que, após aceitação pelo Conselho Europeu (ConE), assumem a denominação de Diretivas do Conselho ou, simplesmente, Diretivas.

Os DM na UE são regidos por um conjunto de três diplomas principais que, ao abrigo do estipulado para o Mercado Interno²⁴, foram assimilados pelas legislações nacionais dos respetivos países constituintes:

²¹ Preâmbulo da Diretiva dos DM (93/42/EC)

²² Do “*Tratado da União Europeia e Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia*” (TFUE).

²³ Remeter para a nota de rodapé nº 9 (“*Brexit*”). Esta ressalva resulta, também, da verificação que países como a Islândia, Noruega, Suíça, entre outros não membros da EU, têm adotado, em conjunto com esta, a marcação CE (abordada mais adiante) como critério na regulação dos DM que entram nos seus mercados.

²⁴ Artigo 26º TFUE, ponto 2. “O mercado interno compreende um espaço sem fronteiras internas no qual a livre circulação das mercadorias, das pessoas, dos serviços e dos capitais é assegurada de acordo com as disposições dos Tratados.”

- Diretiva dos DM Ativos Implantáveis – 90/385/EE; (37)
- Diretiva dos DM – 93/42/EC; (12)
- Diretiva dos DM de Diagnóstico *In Vitro* – 98/79/EC. (38)

Estas diretivas têm vindo a ser suplementadas com as atualizações tidas como necessárias, dada a criação e desenvolvimento de novas tecnologias que desafiam constantemente as estruturas atuais, suprimindo falhas e identificando ambiguidades, resultando em documentos como a Diretiva 2007/47/EC, reflexo aprimorado das Diretivas 90/385/EE e 93/42/EC e a Diretiva 2011/100/EU que altera a Diretiva 98/79/EC. (39) (40)

Cada diretiva descreve o consenso alcançado e estabelece um prazo de transposição desse mesmo consenso para as respetivas legislações nacionais dos países membros. No entanto, os intervalos de tempo considerados para a assimilação destas determinações conduzem à adoção de algumas medidas por parte destes em momentos distintos o que tem levado a que sistemas criados para a regulação e monitorização de DM estejam ainda aquém daquilo que serão as suas vantagens potenciais²⁵.

Documentação tornada publica por parte da ComE, apresentada a esta sob a forma de proposta com a referência 2012/0266 (COD), já em junho 2016, com base em pareceres da *Medical Device Expert Group* (MDEG), cujos trabalhos nesta situação concreta datam já de 2002, demonstra a necessidade de um conjunto de regulamentos consolidados no que aos DM concerne²⁶. (38) (41)

5.1 O Mercado Interno dos Dispositivos Médicos

Em 7 de maio de 1985, por resolução do ConE, a “Nova Abordagem” (42), com respeito à harmonização técnica e de padrões a serem adotados pelos membros da UE, conduziu a alterações profundas na regulação dos aspetos técnicos relativos aos produtos industriais. Trata-se do desenvolvimento de legislação específica dirigida aos “requisitos essenciais”, gerais e obrigatórios, permitindo determinar as especificações técnicas que poderão ser utilizadas para demonstrar a conformidade

²⁵ Surge neste âmbito a EUDRAMED com o objetivo de monitorizar e trocar informações acerca dos DM introduzidos no mercado europeu.

²⁶ Assunto a desenvolver mais adiante aquando da abordagem feita aos DMF.

com esses mesmos requisitos. Na base destas especificações encontram-se desenvolvidas um conjunto de padrões harmonizados de adoção voluntária.

Esta situação de “adoção voluntária” será, no entanto, relativa, uma vez que a utilização de padrões que não os estipulados pela legislação correspondente rende a necessidade de prova, por parte do fabricante, de que os seus produtos vão ao encontro dos requisitos estipulados, sendo mais adequada a aceitação por parte deste dos padrões harmonizados ainda numa fase de conceção.

Esta perspetiva deverá ser adotada, de forma semelhante, no que aos DM concerne, assumindo a devida relevância das ISO a serem adotadas no sentido de harmonização de procedimentos, nomeadamente, a ISO 13485:2016 (43) (revista mais adiante com a introdução de um elemento crucial da avaliação: o Organismo Notificado (ON)), e verificadas pelo Comité Europeu de Normalização²⁷ (CEN) o e Comité Europeu de Normalização Eletrotécnica²⁸ (CENELEC) que “são reconhecidos como organismos competentes para adotar normas harmonizadas em conformidade com as orientações gerais de cooperação entre a Comissão e estes dois organismos”.²⁹

Assim, desde 1 de janeiro de 1993 a realização do mercado interno tem permitido o livre movimento de bens ao longo do território da UE com o conceito da Nova Abordagem a determinar as condições que permitem este livre movimento, aplicáveis a uma vasta gama de produtos industriais como maquinaria, equipamento de proteção pessoal, DM, equipamentos de telecomunicações, brinquedos, DM in vitro, etc.

O Anexo I da Diretiva relativa aos DM faculta os “requisitos gerais” a que estes devem obedecer, englobando um conjunto de premissas relativas à segurança, performance *design* e construção tidos como “essências” e que, apesar da descrição geral feita, facultam a base acerca de todos os aspetos que devem ser tidos em conta por parte do fabricante e regulador, uma vez que são obrigatórios na extensão da sua aplicação ao DM em causa.

A satisfação dos requisitos essenciais tem de ser demonstrada pelo fabricante para todos os DM, sejam estes novos ou tendo sido noutra momento comercializados. Sob a diretiva dos DM não existe, ao contrario do verificado para os EUA o conceito de “predicado”, assim como não existe um único regulador sujeito a influência governativa com o objetivo de implementar e fazer cumprir as disposições emanadas pelas estruturas legais.

²⁷ cen.eu

²⁸ cenelec.eu

²⁹ Do preâmbulo da Diretiva 93/42/EC.

A nível europeu, as diretivas facultam apenas as orientações a serem incluídas nas respetivas legislações nacionais determinando a existência de diversos organismos reguladores cujas interpretações e decisões limitam as que são adotadas *à posteriori* pelos restantes países membros. Com isto, um determinado DM que receba aprovação por parte do regulador de um dado país da União será reconhecido pelos restantes, tendo em conta que a determinação feita tem por base as regras presentes nas diretivas adotadas pelo conjunto e o TFUE.

Assim, parece que a nível europeu o ponto de partida é determinado em maior dimensão pelo fabricante e não tanto pela entidade reguladora, contrariando em certa medida o definido para o sistema norte-americano.

Não se pretende com isto descartar a responsabilidade desta, mas antes conferir maior liberdade nas fases iniciais ao fabricante que, recorrendo às determinações emanadas pelas diretivas que regem os DM procura adequar, o mais precocemente possível, o DM em questão à classe à qual poderá pertencer, por forma, a acelerar a sua entrada no mercado.

O anexo IX da Diretiva 93/42/EC resulta da materialização desta abordagem, facultando, no seio da mesma, um conjunto de regras destinadas a auxiliar os fabricantes na determinação da classificação dos seus DM e o regulador na sua ação. Seguindo-se aos requisitos gerais sobre segurança e performance do DM ao longo do seu ciclo de vida, itens mencionados como parte de requisitos essenciais incluem:

- Propriedades químicas, físicas e biológicas,
- Contaminação microbiana e potencial de infeção,
- Construção e propriedades ambientais,
- Proteção contra radiação,
- Requisitos de DM ligados a ou detentores de uma fonte de energia,
- Informação ao utilizador a ser facultada em conjunto com o dispositivo.
- Padrões harmonizados que podem ser utilizados para demonstrar a

concordância com os requisitos essenciais (uma perspetiva abordada e tida como fundamental na proposta apresentada pela MDEG ao ConE).

5.1.1. Marcação CE

Uma vez reconhecida a concordância com os requisitos, um elemento identificativo desta situação será a adoção da marcação “CE”³⁰, símbolo de conformidade para com estes e atestado de segurança e qualidade do produto que o detém, representado na **Fig. 4**.

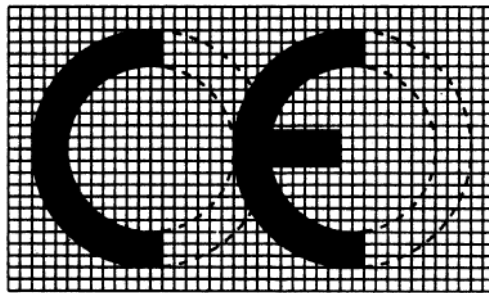


FIGURA 4. GRAFISMO DA MARCAÇÃO DE CONFORMIDADE COM OS REQUISITOS ESSENCIAIS

Tendo em conta esta “prova” de conformidade patente em diversos produtos que não apenas os DM, a circulação destes em países até fora dos que constituem a UE, como o caso da Noruega e da Islândia³¹ (44), constituirá já um passo na desejada rapidez de introdução em diversos mercados por parte dos fabricantes, auxiliando as trocas comerciais.

Da *Norwegian Directorate of Health*³², por exemplo: “Os DM são definidos na Lei de 12 de janeiro de 1995 n.º 6 relativa aos DM n.º 3 e no Regulamento de 15 de dezembro de 2005 n.º 1690 relativo aos DM n.º 1 a 5. O regulamento norueguês sobre DM implementa as três diretivas da UE sobre dispositivos médicos num texto único.

Os DM devem cumprir os requisitos essenciais estabelecidos nos regulamentos e diretivas antes de o dispositivo poder ser marcado CE.” (45) (46)

A **Fig. 5** representa de forma esquemática os passos a seguir por parte do fabricante para a atribuição deste meio de identificação, sendo a mesma sustentada por uma estrutura documental de ordem técnica que deve ser não só criada como parte

³⁰ Da expressão francesa “*Conformité Européene*” (Conformidade Europeia); Anexo XII da Diretiva 93/42/EC.

³¹ *The Icelandic Medicines Agency* (<http://www.ima.is/>)

³² *CE marking and Declaration of conformity, The Norwegian Directorate of Health* representa a autoridade competente.

integrante do desenvolvimento do DM, mas mantida e complementada ao longo do ciclo de vida do produto após a sua colocação no mercado.³³

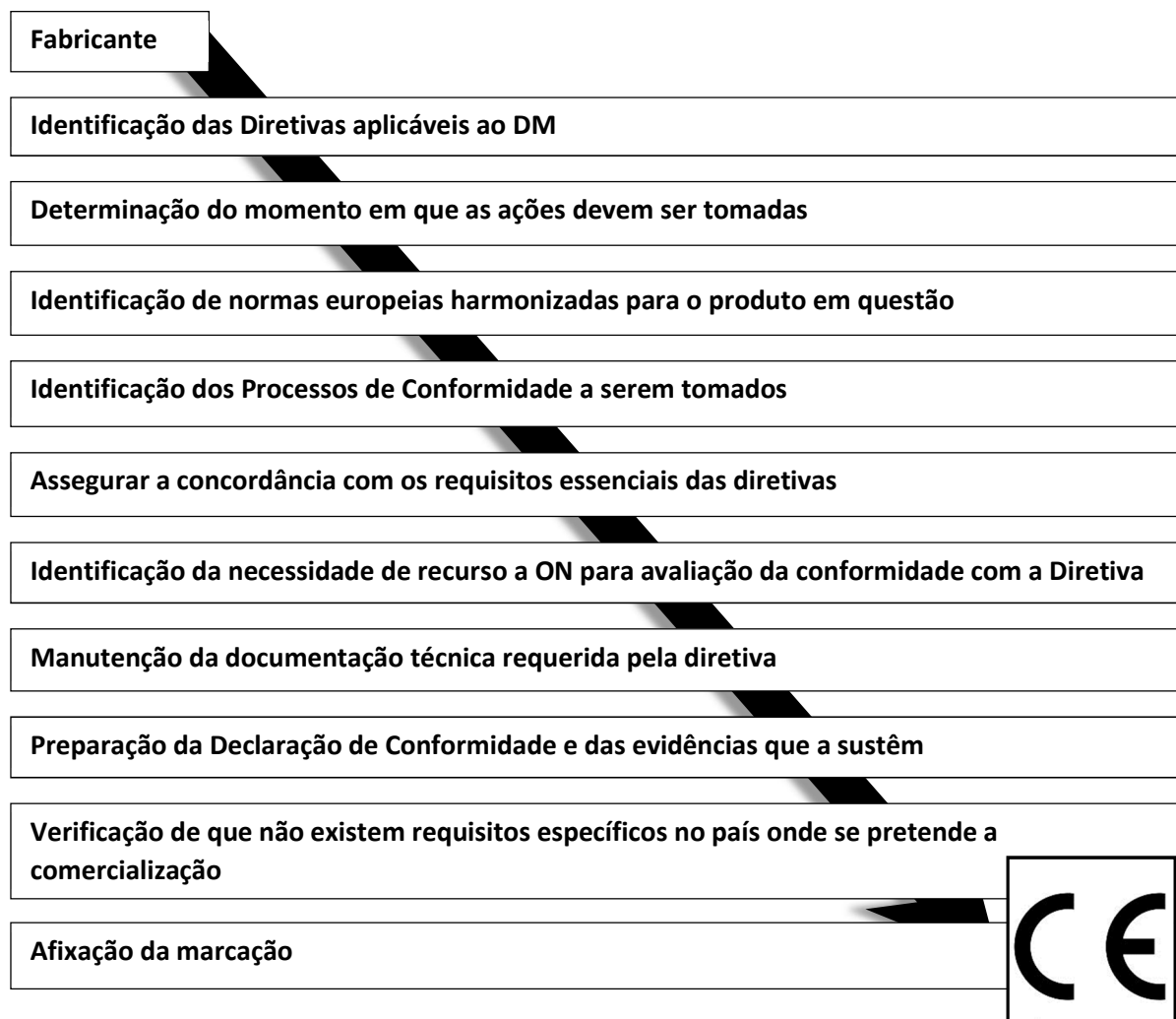


FIGURA 5. PASSOS A SEGUIR PARA A COLOCAÇÃO DA MARCAÇÃO CE

A **Tabela 3.** e a **Tabela 4.** que se seguem resumem a importância dos anexos constantes da Diretiva dos DM no que respeita à avaliação da conformidade em consonância com a documentação técnica requerida como parte da mesma. (47) (48) (30) (49)

TABELA 3. PROCEDIMENTO DE AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE DE DM.

³³ team-nb.org

Anexo	Procedimentos de Avaliação da Conformidade	Características
II	Declaração CE de Conformidade	Sistema de Garantia de Qualidade total para a conceção, fabrico e inspeção final do aparelho. Sujeito a auditoria e supervisão por um ON. A extensão em que é dada atenção a produtos individuais depende da classe.
III	Exame CE de Tipo	ON verifica e certifica que uma amostra representativa da produção cumpre os requisitos essenciais da diretiva.
IV	Verificação CE	Fabricante garante e declara que o dispositivo está em conformidade com o tipo descrito no certificado de exame CE de tipo e satisfaz os requisitos essenciais da diretiva. ON examina e testa cada lote do dispositivo (ou um número estatisticamente representativo), a fim de verificar a conformidade do dispositivo com a documentação técnica.
V	Declaração de Conformidade CE (produção)	Sistema de garantia de qualidade para o fabrico do dispositivo. Sujeitos a auditoria e supervisão por um ON.
VI	Declaração de Conformidade CE (produto)	Sistema de garantia de qualidade para a inspeção e ensaios finais do dispositivo. Sujeitos a auditoria e supervisão por um ON
VII	Declaração de Conformidade CE	Fabricante garante e declara que o dispositivo satisfaz os requisitos essenciais da diretiva. Fabricante põe a marcação CE em cada produto e elabora uma Declaração de Conformidade, bem como um dossier técnico. Este é o procedimento de auto- certificação.

TABELA 4. PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO DE DM EM FUNÇÃO DA CLASSE

Classificação do Dispositivo Médico	Procedimento
I	Anexo VII
I (Estéril/Função de Medida)	Anexo VII + IV ou Anexo VII + V ou Anexo VII + VI
Ila	Anexo II** ou Anexo VII + IV ou Anexo VII + V ou Anexo VII + VI
Ilb	Anexo II*** ou Anexo III + IV ou Anexo III + V ou Anexo III + VI
III	Anexo II**** ou Anexo III + IV ou Anexo III + V

* Para Classe I (estéril) e Classe I (função de medida), a avaliação do ON, limitam-se aos aspetos do fabrico relativos à quer assegurar e manter condições esterilidade e/ou a conformidade do produto com os requisitos metrológicos.

** Para, pelo menos, uma amostra representativa de cada subcategoria de dispositivo, a avaliação da documentação técnica.

*** Para pelo menos uma amostra representativa de cada grupo genérico de dispositivo, a avaliação da documentação técnica.

**** Para cada dispositivo médico de Classe III, ON deve examinar o dossier de conceção.

5.2. Norma ISO 13485:2016 – O Organismo Notificado

A adesão por parte do fabricante a padrões de controlo de qualidade em todas as fases do processo de fabrico de DM é importante não só para garantir a eficácia do mesmo, mas, sobretudo, para salvaguardar a segurança daqueles que com ele contactam, sejam estes o utilizador final ou quem a este fá-lo chegar.

A Norma ISO 13485:2016 (43) especifica os requisitos para um sistema de gestão da qualidade que poderá ser utilizado por uma organização envolvida em uma ou mais fases do ciclo de vida de um DM e inclui critérios como:

- a conceção;
- o desenvolvimento;
- a produção;
- o armazenamento;
- a distribuição;
- a instalação;
- a manutenção;
- o desmantelamento final e eliminação de DM.

São aqui, também, englobados os procedimentos determinantes da realização de atividades associadas a estes pontos como, por exemplo, a prestação de suporte técnico.

A abrangência desta norma faz com que a mesma possa também possa ser utilizada por fornecedores ou outras entidades externas que facultam produtos como matérias-primas e componentes, assim como serviços à entidade considerada, nomeadamente, de esterilização, de calibração, de distribuição e de manutenção.

A sua adoção é facultativa, no entanto, várias jurisdições têm requisitos regulamentares para a aplicação de sistemas de gestão da qualidade das organizações com uma variedade de papéis na cadeia de abastecimento para os DM.

Neste seguimento, a ISO 13485:2016 prevê para as organizações responsáveis pela conceção, produção e distribuição de DM a:

- Identificação do seu papel(eis) ao abrigo das exigências regulamentares aplicáveis;
- Identificação dos requisitos regulamentares aplicáveis às suas atividades sob essas funções;

- Incorporação desses requisitos regulamentares dentro de seu sistema de gestão da qualidade.

Esta Norma também pode ser usada por partes internas e externas, incluindo organismos de certificação, como os ON, para avaliar a capacidade da organização para cumprir os requisitos regulamentares, sendo nesta perspetiva que encontramos o reflexo das suas premissas na própria Diretiva dos DM ao considerar o Anexo I da mesma. (50)

A adoção de um sistema de gestão da qualidade é uma decisão estratégica de uma organização, sendo a sua conceção e implementação influenciados pelo:

a) ambiente organizacional, alterações nesse ambiente, e a influência que o ambiente organizacional tem sobre a conformidade dos DM³⁴;

b) diferentes necessidades da organização;

c) os objetivos específicos da organização;

d) produtos a organização fornece;

e) processos que a organização emprega;

f) o tamanho e estrutura organizacional;

g) os requisitos regulamentares aplicáveis às atividades da organização.³⁵

³⁴ Reflexo direto daquilo que podemos considerar o ambiente socioeconómico da organização mencionado aquando da introdução deste documento.

³⁵ De notar que a parte introdutória deste documento faz menção a estruturas empresariais na sua maioria de pequena e média dimensão, rendendo a adoção desta norma em alguns casos limitada por parte de algumas o que poderá, dado o seu carácter facultativo, dificultar o cumprimento dos “requisitos essenciais” por parte de algumas entidades, num processo de “seleção natural” de DM no que respeita à qualidade.

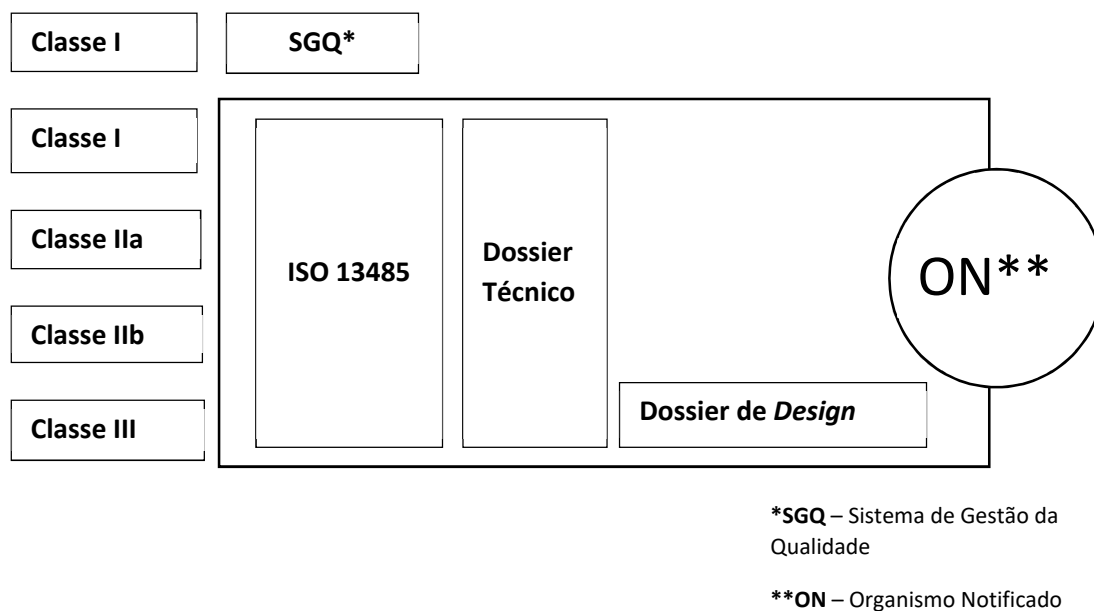


FIGURA 6. PAPEL DO ON NO SGQ.

A avaliação da conformidade de um produto ou de um conjunto de produtos poderá require a certificação por parte de uma ON segundo o estipulado pela respetiva diretiva. Uma condição que, de forma diferente ao modelo americano, rende a necessidade de um terceiro elemento na regulação destes produtos.

Uma listagem de ON, as tarefas e as responsabilidades atribuídas aos mesmos e o seu código de identificação de quatro dígitos únicos, são atualizadas e publicadas no Jornal Oficial das Comunidades Europeias, podendo o fabricante optar por qualquer ON de qualquer Estado Membro da UE, se a certificação for requerida como um dos procedimentos de avaliação da conformidade (51).

Já mencionado, anteriormente, se um dado produto vai ao encontro dos requisitos das Diretivas da Nova Abordagem, o fabricante poderá incluir na mesma a marcação “CE”. Os produtos que requerem a certificação por parte de um ON possuem a marcação CE combinada com o número de identificação do ON³⁶ [Fig.7].

³⁶ De notar que o fabricante de DM de Classe I, dado o baixo risco que representam, poderá ser o próprio a declarar a conformidade dos seus produtos.



FIGURA 7. MARCAÇÃO DE CONFORMIDADE ASSOCIADA AO CÓDIGO DE QUATRO NÚMEROS IDENTIFICATIVOS DO ON.

5.3. Classificação de Dispositivos Médicos na Europa

A regulação de DM na Europa assume, assim, um conjunto de características particulares determinadas por aquele que será, já na sua essência, um movimento concertado de um conjunto de países no sentido de uma harmonização que facilite as trocas comerciais entre os mesmos.

Premissa basilar desse compromisso de harmonização reside no estabelecimento de um conjunto de conceitos e definições que possibilitem uma interpretação uniforme daquilo que aos DM diz respeito.

“Considerando que devem se harmonizadas as disposições nacionais que garantem a segurança e a proteção da saúde dos doentes, utilizadores, e, se aplicável, de outras pessoas, no que respeita à utilização dos dispositivos médicos, por forma a assegurar a livre circulação dos referidos dispositivos no mercado interno”.³⁷

A Diretiva 93/42/EC define DM como sendo: “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou outro artigo, utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico e/ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para efeitos de:

- diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença,
- diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência,
- estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico,
- controlo da conceção,

³⁷ Do preâmbulo da Diretiva 93/42/EC

cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios.”³⁸

A mesma determina que o DM seja enquadrado numa de quatro classes com um controlo regulatório crescente³⁹, sendo essa classificação delimitada por um conjunto de regras descritas no seu Anexo IX [Tabela 5.] e baseadas em critérios como a duração da utilização, a sua natureza invasiva, o contacto com partes críticas do organismo, o seu efeito biológico e o fornecimento de energia, delimitando, ao mesmo tempo, em função destas características, um conjunto de definições por forma a auxiliar a sua identificação [Tabela 6.].

TABELA 5. REGRAS DE CLASSIFICAÇÃO DE DM CONSTANTES DO ANEXO IX DA DIRETIVA 93/42/EC.

Regras de Classificação de DM	
Regra 1	Todos os DM não invasivos pertencem à classe I, exceto no caso de se aplicar uma das regras seguintes.
Regra 2	Todos os DM não invasivos destinados à condução ou ao armazenamento de sangue, líquidos ou tecidos corporais, líquidos ou gases com vista à perfusão, administração ou introdução no corpo pertencem à classe IIa: - caso possam ser ligados a um DM ativo da classe IIa ou de uma classe superior, - caso se destinem a ser utilizados para o armazenamento ou a canalização de sangue ou de outros líquidos ou para o armazenamento de órgãos, partes de órgãos ou tecidos corporais; em todos os outros casos, pertencem à classe I.
Regra 3	Todos os DM não invasivos destinados a alterar a composição biológica ou química do sangue, outros líquidos corporais ou outros líquidos para perfusão no corpo pertencem à classe IIb, exceto se o tratamento envolver filtração, centrifugação ou trocas de gases ou calor, casos em que pertencem à classe IIa.
Regra 4	Todos os DM não invasivos que entrem em contacto com pele lesada: - pertencem à classe I, caso se destinem a ser utilizados como barreira mecânica, para compressão ou para absorção de exsudados, - pertencem à classe IIb, caso se destinem a ser utilizados sobretudo em feridas que tenham fissurado a derme e que só possam cicatrizar <i>per secundam intentionem</i> , - pertencem à classe IIa em todos os outros casos; estão aqui incluídos os dispositivos que se destinam essencialmente a controlar o microambiente de uma ferida.
Regra 5	Todos os DM invasivos dos orifícios do corpo, exceto os de tipo cirúrgico, que não se destinem a ser ligados a um DM ativo: - pertencem à classe I, se forem para utilização temporária, - pertencem à classe IIa, se forem para utilização a curto prazo, exceto se utilizados na cavidade oral até à faringe, num canal auditivo até ao tímpano ou numa cavidade nasal, casos em que pertencem à classe I, - pertencem à classe IIb, se forem para utilização a longo prazo, exceto se utilizados na cavidade oral até à faringe, num canal auditivo até ao tímpano ou numa cavidade nasal, e se não forem suscetíveis de absorção pela membrana mucosa, casos em que pertencem à classe IIa. Todos os DM invasivos dos orifícios do corpo, exceto os de tipo cirúrgico, que se destinem a ser ligados a um DM ativo da classe IIa ou de uma classe superior pertencem à classe IIa.

³⁸ Artigo 1º, ponto 2 da Diretiva 93/42/EC

³⁹ No seguimento das orientações de GHTF e, agora, da IMDRF.

Regra 6	<p>Todos os DM invasivos de carácter cirúrgico destinados a utilização temporária pertencem à classe IIa, exceto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se destinarem especificamente a diagnosticar, monitorizar ou corrigir disfunções cardíacas ou do sistema circulatório central e entrarem em contacto direto com estas partes do corpo, casos em que pertencem à classe III, - constituírem instrumentos cirúrgicos reutilizáveis, caso em que pertencem à classe I, - se destinarem a fornecer energia sob a forma de radiações ionizantes, caso em que pertencem à classe IIb, - se destinarem a produzir um efeito biológico ou a ser absorvidos, totalmente ou em grande parte, casos em que pertencem à classe IIb, - se destinarem à administração de medicamentos por meio de um sistema próprio para o efeito, se essa administração for efetuada de forma potencialmente perigosa atendendo ao modo de aplicação, caso em que pertencem à classe IIb.
Regra 7	<p>Todos os DM invasivos de tipo cirúrgico para utilização a curto prazo pertencem à classe IIa, exceto no caso de se destinarem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - especificamente a diagnosticar, monitorizar ou corrigir uma disfunção cardíaca ou do sistema circulatório central e entrarem em contacto direto com estas partes do corpo, casos em que pertencem à classe III, - especificamente a ser utilizados em contacto direto com o sistema nervoso central, caso em que pertencem à classe III, - a fornecer energia sob a forma de radiações ionizantes, caso em que pertencem à classe IIb, - a produzir um efeito biológico ou a ser absorvidos, totalmente ou em grande parte, casos em que pertencem à classe III, - a sofrer uma transformação química no corpo, exceto se se destinarem a ser colocados nos dentes ou a administrar medicamentos, caso em que pertencem à classe IIb.
Regra 8	<p>Todos os DM implantáveis e os DM invasivos de carácter cirúrgico utilizados a longo prazo pertencem à classe IIb, exceto no caso de se destinarem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a ser colocados nos dentes, caso em que pertencem à classe IIa, - a ser utilizados em contacto direto com o coração, o sistema circulatório central ou o sistema nervoso central, casos em que pertencem à classe III, - a produzir um efeito biológico ou a ser absorvidos, totalmente ou em grande parte, casos em que pertencem à classe III, - a sofrer uma transformação química no corpo, exceto se se destinarem a ser colocados nos dentes ou a administrar medicamentos, caso em que pertencem à classe III.
Regra 9	<p>Todos os DM terapêuticos ativos que se destinem a fornecer ou permutar energia pertencem à classe IIa, a não ser que, pelas suas características, sejam suscetíveis de fornecer ou permutar energia de e para o corpo humano de forma potencialmente perigosa, tendo em conta a natureza, a densidade e o local de aplicação da energia, caso em que pertencem à classe IIb.</p> <p>Todos os DM ativos destinados a controlar ou a monitorizar o funcionamento de DM ativos de carácter terapêutico da classe IIb, ou a influenciar diretamente o funcionamento desses DM, pertencem à classe IIb.</p>
Regra 10	<p>Os DM ativos para diagnóstico pertencem à classe IIa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - caso se destinem a fornecer energia a absorver pelo corpo humano, exceto se a sua função for a iluminação do corpo do doente no espectro visível, - caso se destinem a visualizar in vivo a disseminação de produtos radiofarmacêuticos, - caso se destinem a permitir o diagnóstico, direto ou o acompanhamento de processos fisiológicos vitais, a não ser que se destinem especificamente ao controlo de parâmetros fisiológicos vitais cujas variações possam dar origem a um perigo imediato para o doente, como é o caso das variações do ritmo cardíaco, da respiração e do funcionamento do SNC, caso em que pertencem à classe IIb. <p>Os DM ativos destinados à emissão de radiações ionizantes, para efeitos de diagnóstico ou radiologia terapêutica, incluindo os DM destinados ao respetivo controlo e monitorização ou que influenciam diretamente o seu funcionamento, pertencem à classe IIb.</p>
Regra 11	<p>Todos os DM ativos destinados à administração e/ou à eliminação de medicamentos, líquidos corporais ou outras substâncias ao ou do corpo humano pertencem à classe IIa, a não ser que tal seja efetuado de forma potencialmente perigosa, atendendo à natureza das substâncias e à parte do corpo envolvida, bem como ao modo de aplicação, caso em que pertencem à classe IIb.</p>

Regra 12	Todos os restantes DM ativos pertencem à classe I.
Regra 13	Todos os DM de que faça parte integrante uma substância que, se utilizada separadamente, possa ser considerada medicamento na aceção da definição constante do artigo 1º da Diretiva 65/65/CEE, e que seja suscetível de exercer sobre o corpo humano uma ação complementar da dos referidos DM, pertencem à classe III.
Regra 14	Todos os DM utilizados na contraceção ou na profilaxia da transmissão de doenças por contacto sexual pertencem à classe IIb, a não ser que se trate de DM implantáveis ou de DM invasivos destinados à uma utilização a longo prazo, casos em que pertencem à classe III.
Regra 15	Todos os DM especificamente destinados a desinfetar, limpar, lavar e, se necessário, hidratar lentes de contacto pertencem à classe IIb. Todos os DM especificamente destinados a desinfetar DM pertencem à classe IIa. Esta regra não se aplica aos produtos destinados à limpeza, por ação física, de outros DM que não sejam lentes de contacto.
Regra 16	Os DM não ativos especificamente destinados ao registo de imagens radiográficas de diagnóstico pertencem à classe IIa.
Regra 17	Todos os DM em cujo fabrico se utilizem tecidos animais ou seus derivados tornados não viáveis pertencem à classe III, exceto se esses DM se destinarem a entrar em contacto apenas com pele intacta.
Regra 18	Em derrogação do disposto noutras regras, os sacos para sangue pertencem à classe IIb.

TABELA 6. DEFINIÇÕES RELATIVAS AOS DM UTILIZADOS NA SUA CLASSIFICAÇÃO.

DM	Duração	
	Temporários	Normalmente destinados a serem utilizados de forma contínua durante menos de 60 minutos.
	Curto Prazo	Normalmente destinados a serem utilizados de forma contínua por um período não superior a 30 dias.
	Longo Prazo	Normalmente destinados a serem utilizados de forma contínua por um período superior a 30 dias.
Invasivo	Dispositivo que penetra parcial ou totalmente no corpo por um dos seus orifícios, ou atravessando a sua superfície.	
Invasivo do Tipo Cirúrgico	Dispositivo invasivo que penetra no corpo através da sua superfície por intervenção cirúrgica ou no âmbito de uma intervenção cirúrgica.	
Implantável	Qualquer dispositivo destinado: — a ser implantado totalmente no corpo humano, ou — a substituir uma superfície epitelial ou a superfície do olho, através de uma intervenção cirúrgica e que se destine a ser conservado no local após a intervenção. É igualmente considerado como dispositivo implantável qualquer dispositivo destinado a ser introduzido parcialmente no corpo humano mediante uma intervenção cirúrgica e a ser conservado no local após a intervenção por um período de, pelo menos, 30 dias.	
Instrumento Cirúrgico Reutilizável	Instrumento que se destina a cortar, seccionar, perfurar, serrar, raspar, remover, agrafar, afastar, aparar ou a processos semelhantes, no âmbito de intervenções cirúrgicas, sem se encontrar ligado a qualquer DM ativo, e que pode ser reutilizado após um tratamento adequado.	
Medicinal Ativo	O seu funcionamento depende de uma fonte de energia elétrica ou outra, não gerada diretamente pelo corpo humano ou pela gravidade, e que atua por conversão dessa energia. Não se consideram ativos os DM destinados a transmitir energia, substâncias ou outros elementos entre um DM ativo e o doente, sem qualquer modificação significativa.	
Ativo de Caráter Terapêutico	DM ativo utilizado isoladamente ou em conjunto com outros DM para manter, modificar, substituir ou restabelecer funções ou estruturas biológicas no âmbito de um tratamento ou da palição de uma doença, ferimento ou deficiência.	
Ativo para Diagnóstico	DM ativo utilizado isoladamente ou em conjunto com outros DM para fornecer informações com vista à deteção, diagnóstico, controlo ou tratamento de estados fisiológicos, estados de saúde, doenças ou malformações congénitas.	

Às definições apresentadas na **Tabela 6**, devem ser tidas em conta ainda as seguintes alusivas a locais de ação particulares que representam preocupações acrescidas relativamente à segurança, retiradas do mesmo anexo:

- “Sistema circulatório central”

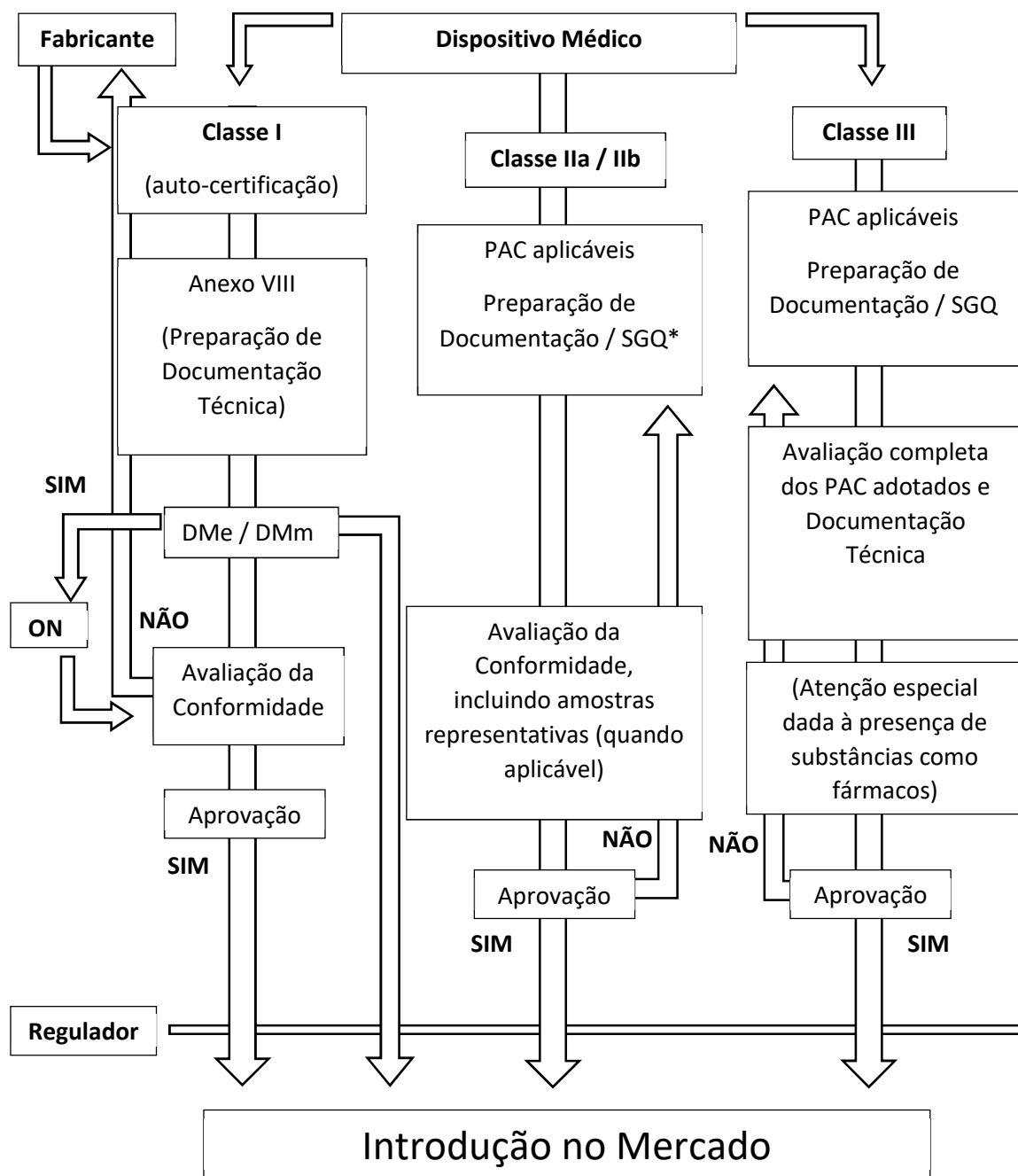
“No âmbito da presente diretiva, entende-se por “sistema circulatório central” os vasos que se seguem: artéria pulmonar, aorta ascendente, artérias coronárias, artéria carótida comum, artéria carótida externa, artéria carótida interna, artérias cerebrais, tronco braquicefálico, *venae cordis*, veias pulmonares, veia cava superior e veia cava inferior”.

- “**Sistema nervoso central**”

“No âmbito da presente diretiva, entende-se por “sistema nervoso central” o encéfalo, as meninges e a espinal medula”.

Consoante o seu grau de complexidade e critérios de segurança e com base nas regras e definições anteriormente descritas, os DM são então distribuídos ao longo das seguintes classes:

- **Classe I** – em que os procedimentos de avaliação da conformidade podem ser efetuados sob a responsabilidade exclusiva do fabricante dado o baixo grau de vulnerabilidade a estes produtos;
- **Classe IIa** – que obriga à intervenção obrigatória de um Organismo Notificado (ON) na fase de fabrico;
- **Classe IIb** – que pelo elevado risco potencial obriga à presença de um ON nas fases de conceção e fabrico;
- **Classe III** – que à semelhança da Classe II requer a presença de um ON na conceção e fabrico e cuja colocação no mercado requer uma autorização prévia com referência explícita à conformidade **[Fig.8.]**.



Legenda:

DMe – DM estéril

DMm – DM com função de medida

ON – Organismo notificado

PAC – Procedimentos de Avaliação da Conformidade

SGQ – Sistema de Gestão da Qualidade

FIGURA 8. REGULAÇÃO DE DM NA UE.

O recurso às regras de classificação e a interpretação feita das mesmas, assim como das definições que as acompanham, nem sempre é de fácil conjugação, surtindo em algumas situações dificuldades aos fabricantes e reguladores na sua interpretação. Consciente desta situação e agindo de uma forma que se pode entender como de reforço de um sistema harmonizado, a ComE disponibilizou um conjunto de linhas de orientação onde as regras e definições se encontram enquadradas de forma esquemática [Fig. 9.] para facilitar a conciliação destas com os novos produto que surgem no mercado e que solicitam uma classificação adequada.

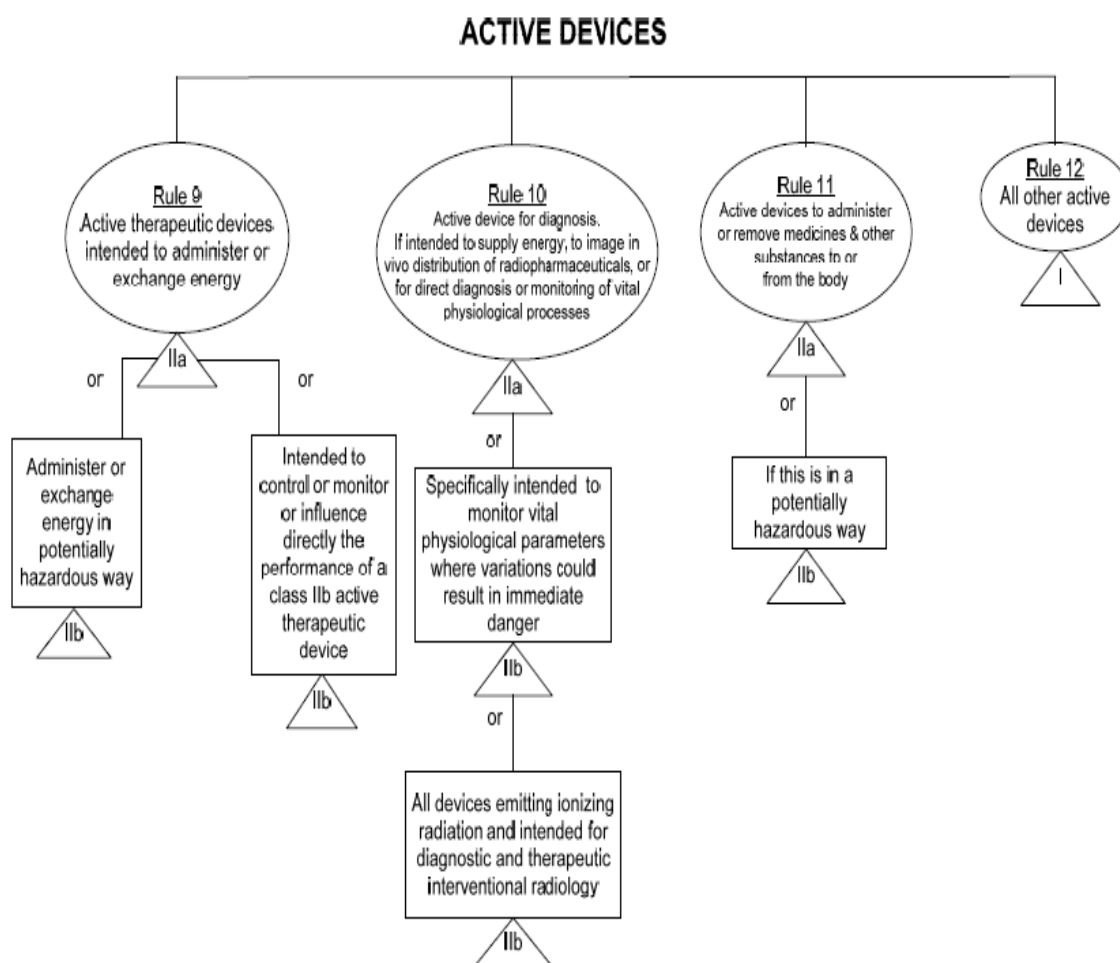


FIGURA 9. EXEMPLO DE ESQUEMA EM QUE SÃO CONJUGADAS AS REGRAS DE CLASSIFICAÇÃO COM A CLASSE DE DM. (RETIRADO DO *MEDICAL DEVICE GUIDANCE DOCUMENT*).

A ligação destas premissas de classificação a exemplos práticos [Tabela 7.], levaram à formação da “*Medical Device Guidance Document*”⁴⁰ no sentido de auxiliar fabricantes e reguladores na aplicação das regras anteriormente apresentadas. (52)

⁴⁰ Junho de 2010.

Embora o documento em causa não tenha suporte legal, uma vez que a decisão a tomar resulta em última instância do regulador ou das decisões emanadas após discussão nos tribunais apropriados, o facto do mesmo ser o resultado da conjugação dos esforços dos diversos *stakeholders* envolvidos com base nas informações disponibilizadas por estes e recolhidas do mercado onde os DM se encontram, demonstra um esforço na simplificação e igualdade de interpretação da legislação aplicada.

TABELA 7. REGRAS DE CLASSIFICAÇÃO DE DM SÃO ASSOCIADOS EXEMPLOS PRÁTICOS (RETIRADO DO *MEDICAL DEVICE GUIDANCE DOCUMENT*).

RULE 6	EXAMPLES
All surgically invasive ¹ devices intended for transient use are in Class IIa unless they are:	<ul style="list-style-type: none"> - Needles used for suturing - Needles of syringes - Lancets - Suckers - Single use scalpels and single use scalpel blades - Support devices in ophthalmic surgery - Staplers - Surgical swabs - Drill bits connected to active devices - Surgical gloves - Etchants - Tester of artificial heart valves - Heart valve occluders, sizers and holders - Swabs to sample exudates - Single use aortic punches (see note 2)
- intended specifically to control, diagnose, monitor or correct a defect ² of the heart or of the central circulatory system ¹ through direct contact with these parts of the body, in which case they are in Class III ³	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiovascular catheters (<i>e.g.</i> angioplasty balloon catheters, stent delivery catheters/systems), including related guidewires, related introducers and dedicated⁴ disposable cardiovascular surgical instruments <i>e.g.</i> electrophysiological catheters, electrodes for electrophysiological diagnosis and ablation - Catheters containing or incorporating sealed radioisotopes, where the radioactive isotope is not intended to be released into the body, if used in the central circulatory system - Distal protection devices
- reusable surgical instruments ¹ , in which case they are in Class I ³	- Scalpels and scalpel handles

6. Dispositivos Médicos de Fronteira

Chegados a este ponto e perante os conceitos e definições apresentados até ao momento, poderá ser assumido que muitos fabricantes que desejem a comercialização de um dado produto como um DM num país, tê-lo-ão assim

considerado num outro em cujo mercado pretendam também entrar, dada as semelhanças encontradas nas premissas basilares destes regulamentos.

No entanto, tal não se verifica, ocorrendo situações em que a determinação de um produto como um DM é menos clara e/ou onde, apesar de considerado como um DM, a classificação atribuída ao mesmo e os procedimentos regulamentares subsequentes poderão ser distintos em diferentes jurisdições.

Uma noção comum nesta matéria dita que um DM constituirá uma ferramenta de fácil identificação, ao perspetivar-se algo que é facilmente operado ou manualmente manipulado. Mas a distinção de um DM de um cosmético, biocida ou medicamento, não é tão linear quando o dito DM parece enquadrar-se nas definições de dois ou mais deste tipo de produtos, podendo ser referenciado, consoante o caso, como “de fronteira” ou “combinação”.

A delimitação dessas “fronteiras” por meio das normas e procedimentos até ao momento apresentados não será tão clara para um conjunto limitado de produtos que, gradualmente, com os avanços da prática clínica e dos meios tecnológicos, a introdução de novos materiais no seu fabrico, uma utilização diferente da inicialmente prevista e o *feedback* do mercado onde já se encontram, rendem pontos de difícil interpretação, conduzindo a uma realidade cujas implicações podem criar obstáculos não só àqueles que pretendem a sua comercialização em determinados meios, procurando a rentabilidade do investimento feito, mas também aos que deles podem vir a beneficiar caso a classificação que lhes seja atribuída assim o permita, onde para além do benefício que podem representar, questões associadas aos riscos da sua utilização não podem ser descoradas.

Considere-se, por exemplo, um *spray* de aplicação nasal. Trata-se de uma formulação líquida, que na maioria dos casos poderá ser vista como um medicamento. Contudo, dada a apresentação e modo de aplicação, o mesmo poderá ser alvo de um processo de averiguação quanto à sua identidade que poderá ir mais além do inicialmente previsto. Mudanças na formulação poderão ditar classificações diferentes quanto ao seu carácter de “medicamento”, ao passo que a forma como atua, e a sua aplicação podem ser enquadrados num processo tido como “mecânico” e não “fisiológico” deslocando-o dos ditames do medicamento para os do universo de DM, pelo que a necessidade de ter patente, não só a sua função, mas também a forma como a consegue é fundamental na sua identificação.

Ponto fulcral para a averiguação da existência ou não de um produto como um DM prender-se-á com as reivindicações dadas pelo seu fabricante aquando da apresentação do mesmo junto do regulador. Da definição apresentada para o DM e de forma geral, comumente, aceite, termos como “prevenção”, “tratamento” e

“diagnóstico” poderão ditar a identificação do produto e assim poder-se-á estar perante algo que nem sequer pertence ao universo em estudo. (53)

A incerteza desta fronteira representa uma questão séria para o fabricante que perante este tipo de entrave, não conseguem saber qual a sua “porta de entrada” para o mercado, rendendo despesas e tempo que, no caso, sobretudo, das pequenas e médias empresas que formam o grosso deste conjunto, mencionadas na Introdução deste documento, pode colocar em causa a sua atividade acarretando, à posteriori, consequências sociais e económicas relevantes.

Um dos aspetos que nesta situação poderá parecer mais relevante é a questão da “transparência”, mencionada como um dos pontos foco de comparação entre os dois sistemas de regulamentação apresentados.⁴¹

A UE parece mais sensível a esta questão, permitindo ao fabricante através das Diretivas apresentadas e dos Anexos que delas fazem parte, trilhar de forma mais precoce o caminho a seguir.

Note-se que a atribuição da designação de um produto como um DM nos EUA resulta da deliberação feita por “painéis” especializados em determinadas áreas clínicas, nas quais o fabricante pensa poder enquadrar o seu produto. Os critérios de aceitação ou rejeição são libertados após deliberação e embora a existência do conceito de 510(k) que, com base em estudos e argumentos apresentados por fabricantes de DM semelhantes já comercializados, podem parecer acelerar o processo de introdução, a verdade é que discrepâncias encontradas nas reivindicações apresentadas pelo fabricante podem fazê-lo voltar atrás, pela apresentação, por exemplo, de uma formulação que remeta para a área do medicamento, ou por um meio de ação ou alvo que obrigue a deliberação por outro painel que não aquele inicialmente abordado ou remetendo-o para uma classificação superior que obrigue à apresentação de mais informação por parte do fabricante antes deste o poder comercializar, conduzindo-o a uma APM.

Questões surgem, também, para os DM de classes mais baixas, como os tidos de Classe I, onde na Europa a comercialização poderá ser feita com base na certificação do próprio fabricante, bastando nos EUA apenas o registo do seu representante perante a FDA, ao passo que nas classes superiores a obrigatoriedade de certificação por um terceiro elemento reconhecido pelo regulador na Europa poderá atrasar o processo, obrigando-o o fabricante a voltar ao “ponto de partida” por esse “terceiro elemento”, ON, não ser reconhecido nos EUA pela não adoção por parte da FDA da ISO 13485:2016, descrita anteriormente.

⁴¹ Reporte ao Capítulo 2 “Métodos e Metodologias”

Questões desta natureza têm sido objeto de discussão no interior da UE que, inicialmente, ao abrigo das Diretivas de harmonização legislativas⁴² tem vindo a debruçar-se sobre a fusão das diversas diretivas relativas aos DM, nomeadamente, as dos DM em geral⁴³ e as respeitantes aos DM implantáveis⁴⁴, sujeitas já a várias emendas desde a sua criação, deixando de fora, dadas as suas características particulares, os DM de diagnóstico *in vitro*⁴⁵. Esta ação responde, no entanto, à questão europeia. A concordância com o sistema americano remete para um universo distinto, onde apesar de esforços como as da GHTF e da IMDRF procurarem ir ao encontro desta necessidade de harmonização, no que em termos científicos diz respeito, parece que interesses económicos e políticos pelo peso que os DM representam nos Sistemas de Saúde dos diversos países podem destabilizar essa mesma “harmonia”.

Na base inicial estará sempre a finalidade declarada pelo fabricante, o seu modo e alvo de ação e a sobreposição destes com aquela que é a definição de DM ressaltando outros conceitos como:

1. Finalidade de um DM e um Dispositivo de Diagnóstico *in vitro* (DDIV);
2. A fronteira entre DM e de DDIV;
3. Medicamento;
4. Biocidas;
5. Produtos Cosméticos;
6. Acessórios para DM e de DDIV;
7. Classificação de DM.⁴⁶

À semelhança da analogia estabelecida na Introdução deste documento, ocorre a sobreposição de “campos de significado”, levando à formação de áreas de “sombra”, onde a perspetiva da realidade é menos nítida.

Embora questões como a segurança e a qualidade sejam premissas subjacentes a todos os produtos que, de uma forma geral, são produzidos em larga escala, existindo por parte dos reguladores de diversas áreas uma preocupação, cada vez mais acrescida, com questões como requisitos técnicos, SGQ (produção e distribuição) e de transparência, que assegurem essas mesmas premissas, refletidas nas normas ISO adotadas por muitas entidades que, embora distintas consoante as

⁴² TFUE

⁴³ Diretiva 93/42/EEC

⁴⁴ Diretiva 90/385/EEC

⁴⁵ Diretiva 98/79/EC

⁴⁶ Seções do *Manual on Borderline and Classification in the Community Regulatory Framework for Medical Devices*

suas áreas de influência, se baseiam na ISO 9001 (54), cuja última revisão data de 2015⁴⁷.

A adoção de padrões que são comumente aceites parece, ela própria, poder, ainda assim, render ambiguidades quando se verifica que, até estes, em alguns pontos se sobrepõem e podem ser utilizados como argumento por parte de fabricantes e reguladores para aceitar ou refutar a classificação de um dado produto.

A nível europeu, na dúvida o fabricante poderá sempre consultar a legislação instituída no sentido de verificar se o suposto DM se enquadra na Diretiva destinada a estes ou se o mesmo se deve reportar, por exemplo, à Diretiva do Medicamento⁴⁸, à regulamentação relativa aos Cosméticos, Regulamento (EC) nº 1223/2009, ou até às determinações respeitantes aos suplementos alimentares⁴⁹. (55) (56) (57)

Um grupo de trabalho da ComE, com estas questões em mente tem apresentado, desde 2008, um manual onde as ideias de “fronteira” são abordadas para melhor orientação e, conseqüentemente, maior transparência, nas vias e decisões a seguir: *“Manual on Borderline and Classification in the Community Regulatory Framework for Medical Devices”*. (58) (59), tendo surgido já propostas de alterações legislativas por parte do Comité Permanente do ConE, que procuram, com base nas opiniões emanadas pelos diversos elementos intervenientes na questão dos DM ligações mais claras entre as três diretivas referentes a estes que permitam a aproximação ou o afastamento, em caso de dúvida, de outras diretivas relevantes.

Exemplos, como os descritos de seguida, são reflexo destas situações.

6.1. Escova de Dentes

Não será preocupação deste trabalho dissecar as origens históricas de um objeto que se supõe de utilização diária pelo indivíduo comum como parte integrante dos seus cuidados de higiene.

Será, no entanto, importante parar no século XVIII, quando a primeira escova foi produzida em massa⁵¹ como materiais como ossos de animais, filamentos de pelo de

⁴⁷ ISO 9001:2015 – determina os requisitos para os SGQ

⁴⁸ Diretiva 2001/83/CE

⁴⁹ Princípios e normas gerais da legislação alimentar, cria a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos e estabelece procedimentos em matéria de segurança dos géneros alimentícios

⁵¹ William Addis (1734 – 1808)

porco ou crina de cavalo, com o intuito de “manter os dentes e as gengivas limpas”, conduzindo, com o tempo, à utilização generalizada da mesma. (60)

A invenção do *nylon* na década de 1930⁵² e a sua inclusão na produção de filamentos alargou o leque de possibilidades destes produtos. (61)

A primeira patente, registada em 1857⁵³ (62) descreve, entre as reivindicações, “um dispositivo composto por um conjunto de filamentos dispostos de forma a conseguirem alcançar os espaços entre os dentes e suficientemente largos a fim de que seja imperativo, por parte do seu utilizador a limpeza das gengivas” sendo os “filamentos dispostos por forma a acomodarem o arco formado pela dentição surgindo em angulo nas extremidades a fim de se projetarem às zonas interiores enquanto as costas do cabo de marfim ou outro material são finas e arredondadas a fim de acomodarem, ocupando o menor espaço possível, as zonas mais internas da boca projetando os filamentos entre os músculos da face, os maxilares e os molares removendo impurezas e mantendo os dentes polidos e as gengivas saudáveis” [Fig. 10.].

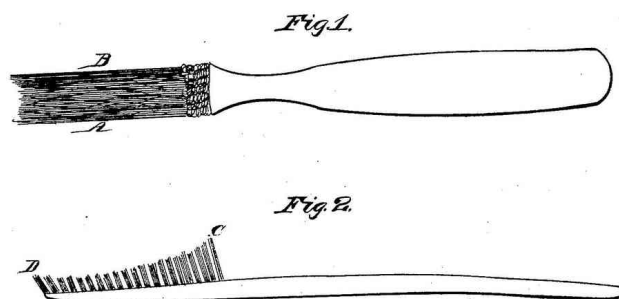


FIGURA 10. IMAGEM DA PRIMEIRA PATENTE DA ESCOVA DE DENTES - H.N. WADSWORTH - 1857

Pesquisa feita à base de dados *Espacenet*® da *European Patent Office* (EPO)⁵⁴ rende mais de 30.000⁵⁵ patentes com as expressões “escova de dentes” ou “dispositivo para a limpeza dos dentes” na sua composição, muitas das quais fazendo referência à primeira, embora se centrem na introdução de novos materiais, acessórios, design e métodos de fabrico [Fig. 11.] (63)

⁵² Wallace Hume Carothers (1896 – 1937)

⁵³ H. N. Wadsworth (EUA, 1819 – 1896)

⁵⁴ www.epo.org

⁵⁵ 30.209 em 02 de março de 2016

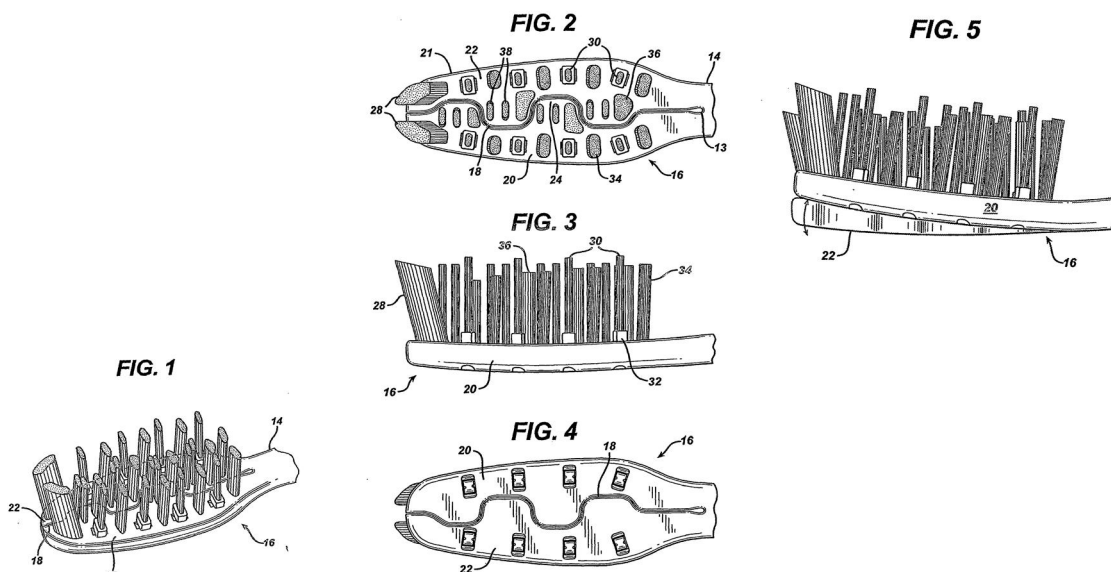


FIGURA 11. EXEMPLO ILUSTRATIVO DA EVOLUÇÃO DA ESCOVA DE DENTES - WILLIAM R. BROWN, JR., ENTRE OUTROS.

Da parceria entre a EPO e a *US Patent and Trademark Office (USPTO)*⁵⁶, o conjunto destas patentes são englobadas de uma forma geral num único grupo, posteriormente subdividido, parte integrante de um sistema de classificação internacional concebido pelos mesmos: *Cooperative Patent Classification System (CPC)*, tendo por base a utilização a dar às mesmas os materiais e métodos de fabrico utilizados.

O vasto número de patentes encontradas resultará das novas reivindicações que se apresentam como inovações ao conceito original, com novas formas e disposições de filamentos, assim como materiais e processos de fabrico a reclamarem para si uma maior qualidade do produto acabado, assim como a maior eficácia da sua ação. Critérios de qualidade e performance encontram-se contempladas em normas internacionais específicas que se encontram integradas nos conceitos das BPF e dos SGQ, como por exemplo:

- **ISO: 20126:2012**, *Dentistry – Manual Toothbrushes – General requirements and test Methods*; (64)
- **ISO: 22254:2005**, *Dentistry – Manual Toothbrushes – Resisitance of Tufted portion to Deflection*; (65)

⁵⁶ uspto.gov

- **ISO: 20127:2005**, *Dentistry – Powered toothbrushes – General Requirements and Test Methods*; (66)
- **ISO: 16409:2016**, *Dentistry – Oral Hygiene Products – Manual Interdental Brushes*. (67)

Mas qual a é a “ação” patente na patente? Esta redundância não surge por acaso. Tendo presente que a classificação de um dado produto como DM depende daquele que será a utilização pretendida pelo fabricante, as questões em volta da escova de dentes prendem-se com o facto de a mesma se encontrar identificada pela FDA como um DM, enquanto no espaço europeu, a mesma pode ser enquadrada, por exemplo, no âmbito da Diretiva referente aos produtos de proteção individual⁵⁷. (68)

Este enquadramento obriga por parte do fabricante a satisfação de requisitos essenciais respeitantes à produção e distribuição na integração destes produtos no mercado interno europeu.

Certo que a remoção de impurezas e da placa bacteriana da cavidade bucal poderão auxiliar na “prevenção” de enfermidades, enquadrando estes produtos na área definida pela definição de DM, as mesmas não podem, por si, ser tidas como “doença” (69), afastando-as dessa mesma área.

No entanto, partindo de pontos distintos é natural que se chegue, também, a destinos diferentes.

A FDA atribui à escova de dentes a classificação como um dispositivo de Classe I⁵⁸, resultado da existência de produtos com características semelhantes integradas na sua base de dados, sendo-lhe atribuída um NR específico (872.6855) e sujeitando-a a avaliação por parte do painel adequado⁵⁹, ao mesmo tempo que a isenta da submissão 510(k).

Uma vez que as reivindicações apresentadas pela maioria dos fabricantes não se prendem, especificamente, com a da prevenção ou tratamento de doença, embora muitos procurem, atualmente, associar a sua ação a esta, a Diretiva 93/42/EC isenta-os da “avaliação clínica nos termos do anexo X”⁶⁰ que deve ser demonstrada como parte da demonstração de conformidade com os requisitos essenciais, apesar de no

⁵⁷ Artigo 1º, ponto 2 da Diretiva 89/686/CEE: “...entende-se por Equipamento de Proteção Individual: qualquer dispositivo ou meio que se destine a ser envergado ou manejado por uma pessoa com vista à sua proteção contra um ou mais riscos suscetíveis de ameaçar a sua saúde bem como a sua segurança.”

⁵⁸ Título 21 CFR, 872.6855

⁵⁹ Consultar Tabela 2. Notar que os três primeiros dígitos do NR coincidem com aquele que identifica o painel (pela tabela: 872).

⁶⁰ Anexo I da Diretiva 93/42/EC: “6-A. A demonstração da conformidade com os requisitos essenciais deve incluir uma avaliação clínica nos termos do anexo X”.

seio das regras de classificação constantes do Anexo IX da mesma Diretiva as mesmas poderem ser tidas, à semelhança do caso dos EUA, como um DM de Classe I⁶¹ 62.

Será justificável que um produto cuja principal reivindicação de patente seja o termo “limpeza” enquadrá-lo na área do DM, embora a sua utilização, de acordo com o anexo IX da Diretiva dos DM assim o contemple, obrigando-o à apresentação de estudos clínicos quando a “prevenção” como parte da definição de DM não é tida pelo fabricante como essencial à sua identificação como tal na UE?

6.2. Xarope

Por definição, o xarope por si encontra-se desprovido de princípios ativos, havendo, aliás, diversas interpretações na caracterização deste.

De forma genérica:

“Xarope: Preparação líquida de substâncias medicinais ou aromatizantes numa solução aquosa concentrada de um açúcar, normalmente sacarose; Podem estar presentes outros polióis, tais como glicerina ou sorbitol, para retardar a cristalização da sacarose ou para aumentar a solubilidade dos ingredientes adicionados. Embora um xarope tenha tendência (devido ao seu teor de sacarose muito elevado, aproximadamente 85%) para resistir à contaminação por bolores ou bactérias, um xarope pode conter agentes antimicrobianos para prevenir o crescimento de bactérias e bolores.” (70)

Classificar um produto utilizado como veículo de princípios ativos, sendo implicado em muitas apresentações orais de diversos medicamentos e suplementos alimentares como um DM parece à partida desprovido de sentido, devendo o mesmo estar regido pelas determinações constantes, por exemplo, da Diretiva Relativa aos

⁶¹ Anexo IX, Critérios de Classificação, I. Definições, 1. Definições relativas às regras de classificação, 1.1. Duração

- “Temporários: Normalmente destinados a serem utilizados de forma contínua durante menos de 60 minutos”.

⁶² Anexo IX, III Classificação; 2.1. Regra 5: “Todos os dispositivos invasivos dos orifícios do corpo, exceto os de tipo cirúrgico, que não se destinem a ser ligados a um dispositivo médico ativo ou que se destinem a ser ligados a um dispositivo médico ativo da classe I:

- pertencem à classe I, se forem para utilização temporária”

Medicamentos de Uso Humano⁶³ ou da Diretiva respeitante aos Produtos Alimentares⁶⁴. (71)

A Diretiva 93/42/EC, no entanto, afasta este produto das determinações dirigidas aos medicamentos quando o mesmo e as substâncias que transporta se encontrem independentes em termos de ação⁶⁵.

Neste caso, a inclusão de algumas apresentações sob a forma de xarope como um DMF resulta do facto de o mesmo poder ser assumido como um DM quer no caso europeu quer nos EUA, embora as entidades reguladoras o coloquem em classes diferentes.

Para a escova de dentes foi apresentada uma situação em que um produto foi excluído da definição de DM no caso europeu, enquanto a FDA, por comparação, o identificou como um DM de Classe I.

Aqui a questão prende-se com a assunção de que um produto se enquadra na definição de DM, pelos efeitos especificados pelo seu fabricante e o seu modo e alvo de atuação, mas cuja interpretação dos riscos de utilização a ele associados o colocam em patamares diferentes de regulação.

Para os reguladores europeus, a natureza invasiva do produto que se apresenta sob a forma de xarope, determina a necessidade de “controlos especiais” em algumas situações, rendendo, consoante as regras de classificação aplicadas, com a informação técnica que o acompanha, um DM de Classe I ou Classe IIa⁶⁶.

Neste ponto, a distinção feita não será muito diferente da apresentação feita para o spray nasal aquando da introdução do Capítulo 6.

Diversas empresas^{67 68} surgem, atualmente, com a apresentação de Xaropes como DM, evidenciando o seu modo de ação “mecânico” e a não absorção dos seus

⁶³ Diretiva 2001/83/EC

⁶⁴ Regulamento dos suplementos alimentares.

⁶⁵ Diretiva 93/42/EC: “3. Sempre que um dispositivo se destine a administrar um medicamento na aceção do artigo 1.o da Diretiva 2001/83/CE, esse dispositivo é abrangido pela presente diretiva, sem prejuízo do disposto na Diretiva 2001/83/CE no que respeita ao medicamento. Se, contudo, o dispositivo em questão for colocado no mercado de tal forma que o dispositivo e o medicamento constituam um único produto integrado destinado a ser utilizado exclusivamente nessa associação e que não possa ser reutilizado, esse produto será regulado pela Diretiva 2001/83/CE”.

⁶⁶ Diretiva 93/42/EC: “2.1. Regra 5: Todos os dispositivos invasivos dos orifícios do corpo, exceto os de tipo cirúrgico, que não se destinem a ser ligados a um dispositivo médico ativo ou que se destinem a ser ligados a um dispositivo médico ativo da classe I: pertencem à classe I, se forem para utilização temporária; pertencem à classe IIa, se forem para utilização a curto prazo, exceto se utilizados na cavidade oral até à faringe, num canal auditivo até ao tímpano ou numa cavidade nasal, casos em que pertencem à classe I; — pertencem à classe IIb, se forem para utilização a longo prazo, exceto se utilizados na cavidade oral até à faringe, num canal auditivo até ao tímpano ou numa cavidade nasal, e se não forem suscetíveis de absorção pela membrana mucosa, casos em que pertencem à classe IIa.”

⁶⁷ www.aboca.com

⁶⁸ www.ampliphar.com

componentes pelo organismo, afastando-os da área do medicamento, por exemplo. Contudo apresentações que reivindicam utilizações em situações semelhantes, mesmo sendo tidos como DM, são colocados em classes diferentes, existindo até suplementos alimentares identificados, genericamente, como “xaropes”, que pelas suas características e situações em que reivindicam benefício podem criar algumas dúvidas na sua abordagem.

De facto, questões de semântica colocam em causa em muitas circunstâncias a forma como é feita a abordagem relativa a este tipo de produtos, pelo que a interpretação da legislação vigente se torna crucial na identificação e consequente classificação a eles respeitante.

Atente aos seguintes exemplos⁶⁹, representados, em conjunto, na **Fig. 12.**:



Legenda:

A – Medicamento

B – Suplemento alimentar

C – DM, Classe I

D – DM, Classe IIa

FIGURA 12. EXEMPLO DE "XAROPES" DISPONÍVEIS NO MERCADO EUROPEU.

⁶⁹ As marcas e referências destas aqui mencionadas surgem apenas a título de exemplo, no sentido de espelhar as diferenças existentes, determinantes da sua classificação, não havendo intenção de sobreposição de qualquer uma em relação às outras.

Para o consumidor, as referências que caracterizam a **Fig. 12.** são todos “xaropes para a tosse”, mas pela sua composição, o seu modo e alvo de ação e o potencial risco que apresentam quando comparado com os benefícios da sua utilização, determinam regulamentações diferentes e consequentemente exigências diferentes na sua entrada no mercado.

Embora o veículo das formulações patentes seja semelhante em todos os casos, reportando à figura anterior, faz-se a análise de cada um deles.

O Exemplo **A**⁷⁰, foi aprovado para comercialização como medicamento, sendo enquadrado, em Portugal, no Grupo Farmacoterapêutico: 5.2.2 – Aparelho respiratório. Antitússicos e expetorantes.⁷¹ (72) Tal deve-se ao facto de o produto em questão conter, como princípio ativo a N-Acetilcisteína, composto detentor de um mecanismo de ação que, entre outros, é responsável pelo rompimento de pontes dissulfureto encontrados nas secreções produzidas pelo aparelho respiratório, diminuindo, deste modo, a sua viscosidade, auxiliando a sua eliminação, numa ação que ocorre após a sua metabolização hepática, tendo-se verificado que exerce mesmo a este nível uma ação protetora ao intervir na síntese do glutationa⁷². (73)

Não importa, neste momento, uma descrição pormenorizada desse mecanismo, sendo a sua utilização, como exemplo, neste trabalho destinado aos DM, devida ao facto de no veículo utilizado para o princípio ativo se encontrar, associado a outros excipientes, uma “solução de sorbitol (E420) a 70%”. Comummente, entendido como um “xarope para a tosse”, sendo utilizado em muitas ocasiões, por indicação médica, trata-se, tecnicamente, de uma “solução oral”, Numa perspetiva regulamentar, de acordo com a Diretiva dos DM, uma vez que a solução de sorbitol e a N-acetilcisteína isoladas não têm um propósito definido, sendo a sua identificação feita pelo conjunto que formam, o produto em causa encontra-se regido pela Diretiva relativa aos Medicamentos de Uso Humano, com as consequências que daí advêm.⁷³

⁷⁰ www.zambongroup.com

⁷¹ <http://www.infarmed.pt/genericos/pesquisamg/pesquisaMG.php>

⁷² No interior da célula, a acetilcisteína é desacetilada, ficando assim disponível a L-cisteína, aminoácido indispensável para a síntese da glutationa. Este tripeptídeo é extremamente reativo e encontra-se difundido nos diversos tecidos de organismos animais, sendo essencial para a manutenção da capacidade funcional e da integridade da morfologia da célula, uma vez que se trata de um mecanismo de defesa intracelular contra os radicais oxidantes (tanto exógenos como endógenos) e contra numerosas substâncias citotóxicas.” (Smilkstein, MJ)

⁷³ Artigo 1º, Ponto 3, da Diretiva 93/42/EEC: “Se, no entanto, tal dispositivo for colocado no mercado de modo a que o dispositivo e o medicamento formam um único produto integral que se destina exclusivamente a ser utilizado na combinação e que não é reutilizável, esse produto único será regido pela Diretiva 2001/83/EC.(...)”

O Exemplo **B**⁷⁴ é aqui colocado a fim de demonstrar como questões ligadas aos requisitos gerais, entre os quais a rotulagem, assumem uma importância fundamental na interpretação que é dada pelo consumidor e o papel exercido pelos reguladores da introdução no mercado dos produtos com os quais estes contactam.

Do fabricante:

“(…) um suplemento alimentar composto por equinácea e vitamina C, ambos importantes no reforço do sistema imunitário. Contém ainda angélica e alcaçuz, plantas que promovem um efeito calmante das vias respiratórias. Ajudam no alívio da tosse (geralmente associada a estados gripais ou constipações), na diminuição da irritação da garganta e na redução das secreções do trato respiratório.” (74)

Regido, desta forma, pela Diretiva 2002/46/EC⁷⁵ ⁷⁶ (75) (76), o mesmo não pode ser tido como um DM, uma vez que na sua composição encontram-se elementos como a equinácea (*Echinacea*)⁷⁷ e o alcaçuz⁷⁸ (*Glycyrrhiza glabra*), detentores de compostos capazes de exercer uma ação fisiológica que o afasta da definição apresentada para os DM, sendo enquadrados, ao abrigo do anexo II da diretiva agora identificada.

Casos de interesse, no que aos DMF diz respeito serão os exemplos **C** e **D**, da figura anterior.

Duas apresentações em xarope, destinadas a situações semelhantes, identificadas como DM, mas englobadas em classes diferentes. Aqui, a distinção prende-se com a absorção ou não por parte das mucosas dos constituintes dos mesmos, o que leva a níveis de risco diferentes e, por conseguinte, uma ação regulamentar mais exigente num dos casos.

⁷⁴ advancispharma.com

⁷⁵ Diretiva 2002/46/EC, Artigo 2º, alínea a) “«suplementos alimentares», géneros alimentícios que se destinam a complementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinados nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinados, comercializados em forma doseada, ou seja, as formas de apresentação como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida.”

⁷⁶ Nota: Diretiva 2006/37/CE altera o anexo da Diretiva 2002/46/EC.

⁷⁷ Devido ao facto de existirem poucos estudos relevantes e de serem utilizadas diversas espécies, assim como diferentes constituintes desta na remoção de extratos tidos como ativos, a sua inclusão noutros regulamentos é ainda estudada.

⁷⁸ Glicirrizina, extrato ativo presente no alcaçuz responsável por diversos efeitos fisiológicos, nomeadamente, ao nível hepático.

O exemplo **C**⁷⁹ da **Fig. 12.**, apresenta-se sob a forma de xarope, sendo este utilizado como veículo para a *Cetraria islandica*, uma planta medicinal do grupo dos Líquenes, proveniente do norte da Europa, que pela sua riqueza em mucilagens, detém propriedades adesivas à mucosa, formando um filme que a protege da irritação provocada por elementos externos e promovem a sua hidratação, facilitando a eliminação de secreções. Uma vez que estas mucilagens, ao que parece, não são suscetíveis de absorção por parte do organismo, a sua administração é doseada e o contacto com este é por um curto espaço de tempo, de acordo com as regras da Diretiva 93/42/EC, o produto é tido como um DM de Classe I, bastando para a comercialização do mesmo a satisfação dos requisitos gerais que regem o mercado, sendo o próprio fabricante a colocar a marcação CE no produto.

Tal não se verifica, no entanto, para o exemplo **D**⁸⁰. A sua composição, mais complexa que a do exemplo anterior, renderá um grau de risco maior, daí a sua inclusão numa classe superior, no conjunto dos DM. A Classe IIa, obriga a “controles especiais” a emissão de um certificado de conformidade por parte do ON, patente na rotulagem do produto onde se encontra, junto da marcação “CE” o código 0373⁸¹, referente ao mesmo.

Do fabricante⁸²:

“(…) xarope é formulado com complexos moleculares vegetais como resinas, polissacáridos e flavonoides. Estas substâncias, associadas ao mel, conferem ao produto uma propriedade mucoadesiva, protetora e emoliente, com um sabor muito agradável.

Composição:

Substâncias funcionais:

- Mel;

-Complexo molecular de Resinas, Polissacáridos e Flavonoides de Grindélia, Tanchagem e Helicriso (...);

Contém também: Açúcar de Cana; Água; Óleos essenciais de: Eucalipto, Anis estrelado, Limão; Aroma natural de Limão; Goma arábica; Goma xantana.” (77)

A possibilidade de absorção por parte do organismo de alguns destes componentes, com as consequências fisiológicas que daí poderão advir, rende a necessidade de

⁷⁹ ampliphar.com

⁸⁰ aboca.com

⁸¹ ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA', Viale Regina Elena, 299 00161 – Roma, Itália

⁸² Texto adaptado.

inclusão de advertências quanto à sua utilização, informando o consumidor, ao mesmo tempo que obriga o fabricante, por força dos requisitos de conformidade a um controlo pós-mercado.

7. Discussão

A regulação de DM tem início na própria definição dada aos mesmos, ao delimitar este conjunto de produtos de outros pela sua finalidade e pela forma como alcançam a mesma.

Apesar de uma definição de DM comumente aceite e na base dos sistemas de regulação em análise, verifica-se que, por não ser viável, nem praticável, a submissão de todos eles aos mais rigorosos processos de controlo para assegurar que exercem a sua ação de forma segura e eficaz, a criação de classes distintas com um controlo regulatório crescente é assumida em ambas as jurisdições consideradas. A adoção de padrões internacionalmente aceites parece facultar uma ponte de união que poderá aproximar os dois sistemas estudados, no entanto, os padrões aplicados, embora criados sob uma mesma base de busca de qualidade e eficácia aliada à segurança do utilizador, rendem pontos distintos.

Diferenças surgem pela relação que os fabricantes de DM assumem com o regulador perante o qual se apresentam e a forma através da qual este os visiona ao abrigo dos padrões e procedimentos adotados pelos mesmos.

Nos EUA existe um único regulador, a FDA, cujas determinações acerca de novos DM recorrem em muitos casos a decisões já tomadas, facultando ao fabricante um papel maior na via de autorização a seguir com base na informação que disponibiliza numa base de dados pormenorizada que os orienta logo nas fases iniciais dos pedidos de autorização de introdução no mercado.

No caso da UE, existem tantos reguladores consoante os países membros da mesma. No entanto, ao abrigo do TFUE e das Diretivas emanadas pela ComE e ConE, a decisão tomada por um dos reguladores será aceite pelos restantes. As diferenças encontradas, contudo, nos *timings* de implementação destas determinações dificultam ao fabricante a inclusão dos seus produtos nos diversos países que compõem o mercado interno europeu, ao mesmo tempo que questões de

soberania individual destes e de diferenças de interpretação da legislação corrente podem constituir entraves ao processo.

Bases de dados como a EUDAMED (78), revista adiante, poderá constituir uma ferramenta útil para os *stakeholders*, podendo aproximar-se da já construída pela FDA.

Note-se a maior transparência encontrada no método europeu, ao facultar aos fabricantes de DM um conjunto de requisitos essenciais, enquadrados na Nova Abordagem, assim como um conjunto de regras de classificação que os auxiliam na sua ação de busca de autorização de comercialização.

O exemplo americano, por sua vez, apresenta-se como sendo de alguma forma mais fechado, indicando a porta a que o fabricante se deve dirigir, através da identificação de painéis de decisão, facilmente reconhecidos através de NR de DM já aprovados e consultáveis na sua base de dados, mas as decisões tomadas por estes não são reveladoras dos processos que a elas conduziram.

Sendo aceite a adoção de padrões internacionais, materializados através das ISO, por ambos os sistemas, um ponto significativo torna-se revelador das diferenças de interpretação acerca dos DM encontradas: a presença de um terceiro elemento na regulação.

A ISO 13485:2016, adotada na Europa para os DM tem por base a ISO 9001 que é parte estruturante dos SGQ. A mesma base subjacente às BPF que servem de base aos processos de auditoria e de análise de produto acabado levados a cabo pela FDA.

A diferença substancial, neste caso, está na inclusão da ISO 13485 de uma entidade externa que possa aconselhar e/ou acompanhar o fabricante com poderes de emissão de certificados de conformidade para com os requisitos essenciais defendidos pelo regulador, abordando os aspetos relacionados com o SGQ da organização responsável pelo fabrico de DM numa perspetiva do risco, quer do processo, quer do produto acabado.

A figura desta entidade, denominada por ON, não é contemplada pelas premissas da ISO 9001, que assume que o sistema de gestão de qualidade deve ser alvo de constante evolução, ao passo que a ISO aplicada aos DM na Europa requiere apenas que esse mesmo sistema seja pelo menos mantida pela entidade que detém a autorização de comercialização.

No que respeita à ocorrência de DMF, o caso europeu parece conduzir a maiores ambiguidades dadas as características particulares do mercado interno e dos seus constituintes.

Desde 1987, com o início da primeira diretiva relativa as DM, a UE tem tido uma expansão algo exponencial, sendo, no momento de escrita deste documento, composta por 28 estados membros, mas cujo mercado enquadra um conjunto de 33 *stakeholders* abrangendo mais de 600 milhões de habitantes.

Como um organismo dinâmico, também a UE se encontra em constante evolução, algo que, aliado ao seu alargamento, não terá sido gerido da forma mais adequada, levantando questões de governabilidade que têm conduzido a uma desarmonização da implementação da Diretiva 93/42/EEC.

Esta realidade é encontrada quando, em algumas circunstâncias, o desejo de harmonização colide com a recusa de Estados-membros de perda de direitos de soberania. Isto, associado às diferentes interpretações dadas à Diretiva, conduzem, no seu conjunto, a discrepâncias entre as autoridades competentes na sua aplicação. Uma situação que se reflete, ainda, nos papéis desempenhados pelos ON envolvidos, sujeitos à supervisão das jurisdições onde se encontram implementados⁸³.

Para além disto, a rápida evolução de tecnologias híbridas, o aparecimento de novos produtos, a utilização de novos materiais e questões burocráticas rendem as ideias expressas na regulamentação ultrapassadas num curto espaço de tempo.

Muitas das falhas da Diretiva dos DM foram identificadas em 2002 pelo MDEG, conselheiro da ComE, cujas ações conduziram já, por exemplo, à Diretiva 2007/47/EEC, cuja criação conduziu a modificações nas Diretivas 93/42/EEC (referente aos DM) e na Diretiva dos 90/385/EEC (referente aos DM implantáveis), no sentido de resolver algumas destas questões.

Contudo, a proposta apresentada, mais recentemente, pela MDEG⁸⁴, leva a prever que em 2017 haverá alterações profundas na regulação dos DM, pela fusão das diretivas que os regem, aliando ao alargamento da própria definição deste tipo de produtos, a introdução de novos conceitos e a correção e ampliação de outros, nomeadamente no que à avaliação clínica concerne^{85 86}.

O DM poderá passar a ser entendido como “qualquer instrumento, aparelho, software, implante, reagente, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser

⁸³ A assunção de um “Código de Conduta”, por parte dos ON, tem sido um meio encontrado para contornar diferenças encontradas na abordagem feita por parte destes, mas a mesma não é subscrita por todos.

⁸⁴ *Interinstitutional File*: 2012/0266 (COD), Bruxelas, 15 de junho de 2016. Remeter para o Ponto 5.

⁸⁵ Nota para o alargamento do Anexo X da Diretiva referente à avaliação clínica e a apresentação de um conjunto de 71 definições contra as 14 constantes da legislação ainda em vigor.

⁸⁶ O caso de 2010 como os implantes PIP em França despoletou o aceleração destes processos pela reivindicação de controlos nacionais maiores.

utilizado, sozinho ou em combinação, em seres humanos, para uma ou mais das finalidades médicas específicas de:

- Diagnóstico, prevenção, monitorização, prognóstico, tratamento ou alívio de doença;
- Diagnóstico, monitorização, tratamento, alívio ou compensação por uma lesão ou incapacidade,
- Investigação, substituição ou modificação da anatomia ou de um processo ou estado patológico,
- Controle ou apoio da concepção,
- Desinfecção ou esterilização de qualquer dos produtos mencionados,
- Informação através do exame in vitro de espécimes derivados de do corpo humano, incluindo doações de órgãos, sangue e tecidos,

Não atingindo a sua ação principal pretendida por ação farmacológica, imunológica ou metabólica, no interior ou à superfície do corpo humano, mas que possa ser auxiliado nas suas funções por tais meios”.

Produtos destinados especificamente à limpeza, desinfecção ou esterilização de DM e produtos destinados a controlar ou apoiar a concepção devem passar a ser considerados DM.⁸⁷”

A par destas ações, note-se, nos pontos que se seguem, a forma como as fronteiras estanques que atualmente são determinadas pela legislação em vigor se procuram abrir para albergar novas apresentações e contemplar de forma adequada aquelas já existentes ao serem refinadas as terminologias utilizadas e instituídas novos e mais apertados procedimentos de autorização e de supervisão.

Assim:

- Em setembro de 2012 a ComE publicou uma proposta inicial de regulação de DM e de DM in vitro.
- Em abril de 2014 o PE apresentou um conjunto de 347 adendas para a proposta de legislação de DM e 254 para dos DM in vitro.
- O ConE respondeu em setembro de 2015 às propostas do PE.

⁸⁷ Na legislação corrente, estes produtos encontram-se fora da Diretiva dos DM. Ao passarem a ser considerados DM, os seus acessórios serão cobertos pela nova legislação e, uma vez que estes poderão depender de reações químicas que poderão ser considerados como tendo um carácter farmacológico, imunológico ou metabólico, exceções deverão ser feitas para o DM no que respeita ao seu modo de ação. Menos clara é o facto de se contemplar a aplicação de exceções a DM tidos como de suporte ou controlo da concepção, levando a que possam depender de uma ação farmacológica, metabólica ou imunológica na sua ação.

- Estabeleceu-se um trílogo entre ConE, ComE e PE, em outubro de 2015, que culminou com uma solução de compromisso, entretanto tornada pública, da qual se retirou a nova definição de DM e cujas implicações rendem ainda discussão futura.

- Comparada com a Diretiva dos DM, a nova legislação proposta promove uma abordagem contrária à atual, passando-se a ter em conta o ciclo de vida do DM numa abordagem semelhante à verificada pela FDA e muito padrões internacionais.

- A via do ciclo de vida é ilustrada pela incorporação de *guidelines* europeias na regulação, onde se faz referência, entre outros, à figura do “representante autorizado”, a aspetos de avaliação clínica, vigilância e de *follow-up* clínico pós-mercado.

- Para eliminação ou redução de casos de DMF maior ênfase deverá ser dada a aspetos clínicos e à avaliação clínica, sendo a equivalência, usada, atualmente, para justificar as referências feitas a estudos efetuados para outros DM, interpretada de uma forma mais rigorosa⁸⁸.

- Para os DM implantáveis e de classe III a equivalência de uma forma geral deverá deixar de ser aceite, sendo esperados por parte do fabricante os dados resultantes da investigação clínica⁸⁹.

- Ocorre a introdução do conceito de *Unique Device Identification* (UDI) na rastreabilidade dos produtos, auxiliando as ações de segurança e de gestão de risco⁹⁰.

- 16 anexos são redigidos, no seio dos quais se encontram contemplados um conjunto de produtos que, embora não se enquadrem na definição de DM, podem vir a ser regidos pela nova legislação por possuírem “um carácter médico” na sua finalidade⁹¹.

- O software passa a ser entendido como um DM (ativo).

- A substituição de termos como “possibilitar” para “assistir” conduzem ao alargamento da definição de “acessório”, relativamente, à legislação ainda em vigor.

- Um DM que incorpore um DM de diagnóstico in vitro será governado pela diretiva dos DM, embora os requisitos para a parte in vitro sejam determinados pela

⁸⁸ Isto poderá acarretar a demonstração de segurança clínica e de performance para os DM das classes mais baixas, obrigando, em alguns casos, para DM de Classe I a intervenção de ON.

⁸⁹ Para os DM já introduzidos no mercado, esta situação não se aplicará, uma vez que se supõe que estes resultam já da demonstração de conformidade baseada em dados clínicos suficientes e especificações comumente aplicados.

⁹⁰ Na base do qual se encontram as orientações da GHTF (extinta) e da IMDRF, contemplando a importância da “convergência global de regulamentos”.

⁹¹ *Interinstitutional File*: 2012/0266, Anexo XV.

diretiva dos DM in vitro. Isto implica que DM de classe I que incorporem DM de diagnóstico in vitro requeiram o envolvimento do ON⁹².

Dois aspetos sobressaem na proposta apresentada:

- A reorganização da EUDAMED;
- A reorganização dos ON.

No que respeita às definições e critérios de classificação de DM, a nova legislação a ser instituída, após discussão, num futuro breve, não conterà alteração significativas na agora vigente. A mesma contempla, no entanto, a necessidade de maior supervisão na autorização de introdução no mercado e a importância crescente da vigilância após introdução neste.

Procura-se, deste modo, abordar de forma mais coerente e célere questões associadas, também, a DM já existentes no mercado para os quais se procuram funções diferentes das inicialmente previstas e a resolução de questões associadas a incidentes resultantes de erros de manuseamento ou defeitos de fabrico que podem representar perigo para a saúde pública.

A recolha de dados relativos à investigação clínica feita, a sua análise e avaliação, a satisfação dos pontos necessários à construção de documentação técnica que acompanhe o DM ao longo de todo o seu ciclo de vida, ao abrigo dos SGQ instituídos, e a possibilidade do seu acesso por parte de todas as entidades envolvidas⁹³, faz com que a construção de bases de dados como a EUDAMED assumam uma importância fundamental.

Esta deverá ser conjugada, ainda, com outras como, por exemplo, as que respeitam a:

- Dispositivos a serem colocados no mercado;
- Agentes económicos
- Certificados de conformidade;
- Investigações clínicas;
- UDI;
- Resumos de performance para DM de classe III e implantáveis;

⁹² De forma semelhante, os instrumentos cirúrgicos reutilizáveis na classe I, adquirem um estatuto semelhante aos DM estéreis ou de medida, requerendo o envolvimento de ON (Classe I.r)

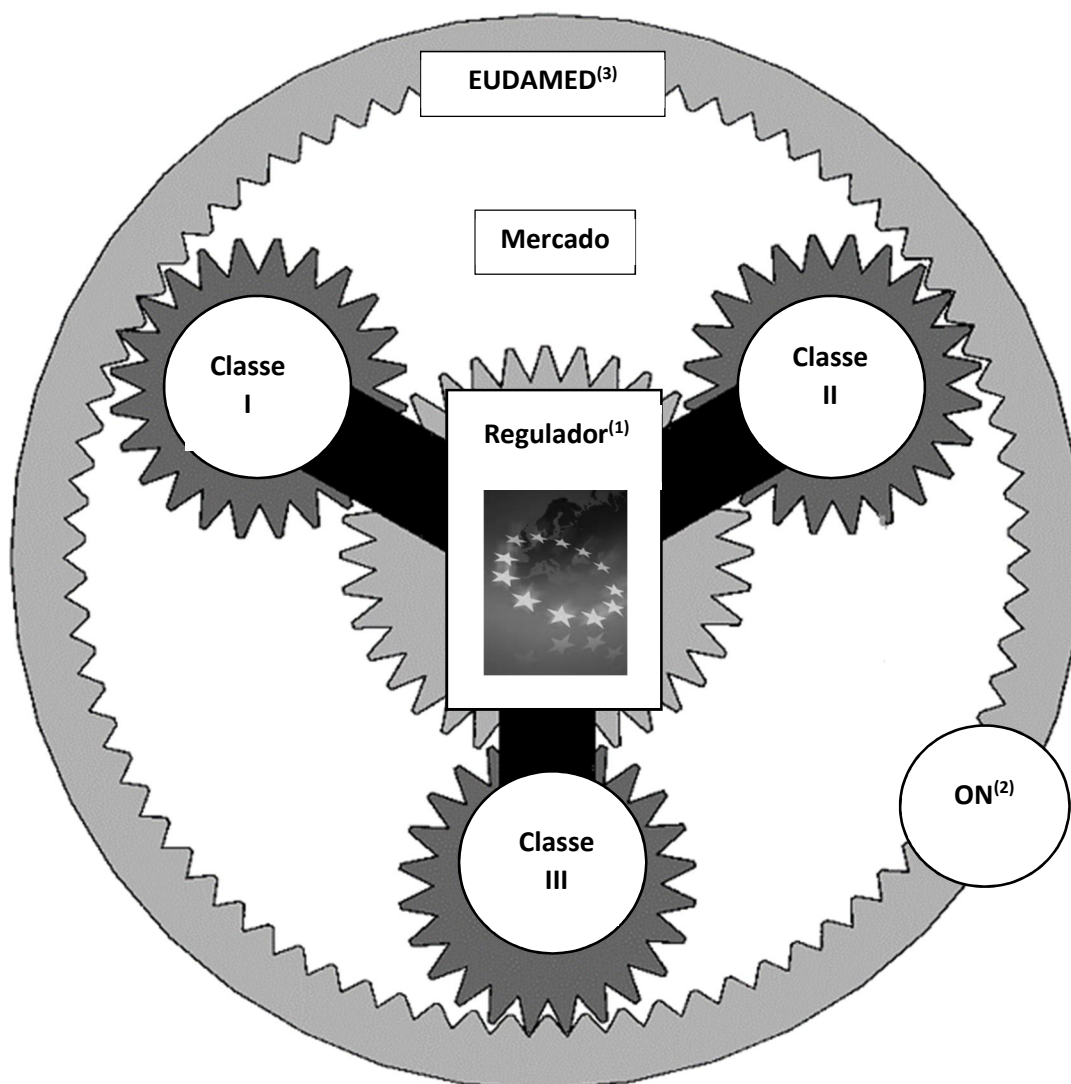
⁹³ Acesso esse regulado e determinado pelo papel específico que desempenham e que pode incluir: agentes económicos, ON, Autoridades competentes e a ComE.

- Casos de vigilância e de monitorização pós introdução no mercado, incluindo os resultados de análise de dados;
- ON, incluindo dados específicos relacionados com os processos de notificação, a sua função e contratos acessórios;
- Nomenclatura de DM⁹⁴.

O ON até agora tido como elemento de avaliação de conformidade com os requisitos essenciais e de emissão de certificado da mesma, como parte integrante dos processos de marcação CE, passará a desempenhar um papel de vigilância do mercado, como que uma extensão da autoridade competente, que se procura, no espaço europeu possa vir a ser única. Assim, os elementos constituintes dos ON, pelo papel que passarão a desempenhar, nomeadamente no que se refere aos aspetos de avaliação clínica e de investigação, deverão ser munidos de formação nestas áreas. Isto, conjugado com o aumento das responsabilidades incutidas faz prever uma diminuição do número destes, auxiliando na redução das diferentes interpretações dadas à legislação por redução do número de intervenientes **[Fig. 13.]**.

⁹⁴ Para que este último funcione de forma adequada, o acesso a nomenclatura internacional de DM deverá ser facultado de forma gratuita (GMDN).

A Classificação de DM deixa de ser uma estrutura rígida e compartimentada para “fluir” com os avanços da tecnologia e informação.



Legenda

- (1) O Regulador, único, determina a classificação a atribuir ao DM, agindo em resposta às informações prestadas pelos fabricantes e ON, assim como o *feedback* do mercado, através dos sistemas de vigilância e monitorização adotados.
- (2) ON, passa a desempenhar uma função “satélite”, intervindo na avaliação da conformidade, agindo ao mesmo tempo na manutenção da mesma ao funcionar como um agente de vigilância do fabricante e do mercado.
- (3) EUDAMED surge em pano de fundo, facultando e absorvendo informação aos diversos agentes intervenientes, auxiliando as suas ações.

FIGURA 13. PERSPETIVA CONCEPTUAL DO NOVO SISTEMA INTEGRADO PROPOSTO PARA A REGULAÇÃO DE DM.

8. Conclusões

Colocando-se ambos os sistemas atualmente em vigor, lado a lado, partindo do fabricante, e fazendo referência aos elementos de regulação tidos como fundamentais, tem-se, de acordo com a **Fig. 14.**:

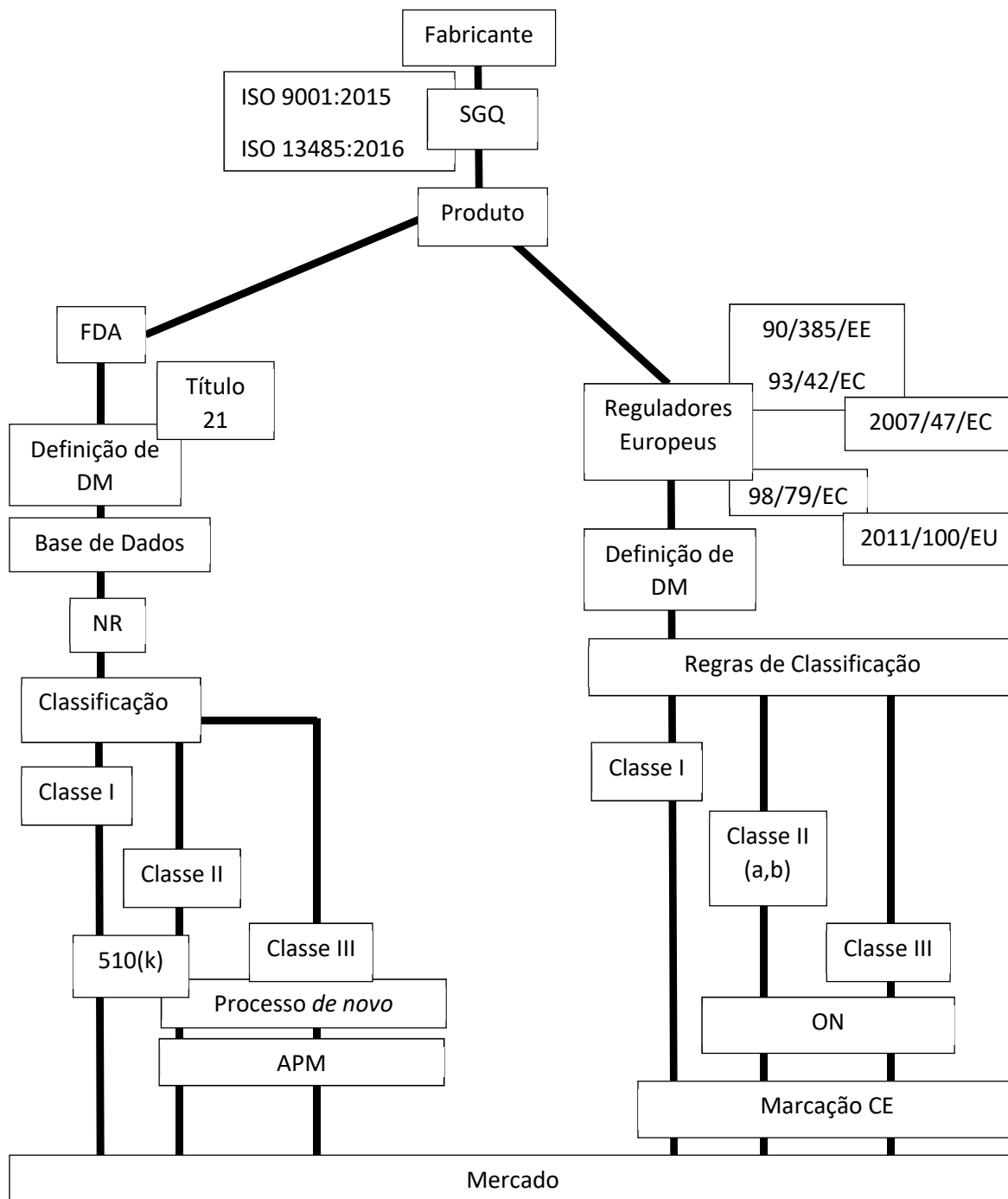


FIGURA 14. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO SISTEMA DE REGULAÇÃO DE DM NORTE-AMERICANO E EUROPEU NOS SEUS ELEMENTOS ESSENCIAIS.

Note-se a estrutura linear destes sistemas por comparação com a perspectiva conceptual retratada na **Fig. 13.** aquando do desenvolvimento da nova proposta de legislação apresentada para o sistema europeu onde este último dá maior ênfase às informações do mercado.

Não parece possível que os dois sistemas se possam fundir num único, uma vez que uma entidade governamental, como é o caso da FDA, dificilmente conseguiria adotar um padrão internacional como o que foi incluído na Diretiva 93/42/EC no espaço europeu, onde uma entidade privada como é o caso de um ON tivesse o peso que tem na avaliação da conformidade e consequentemente na decisão. No entanto, sendo as ISO adotadas nas diferentes regiões para garantia da qualidade, eficácia e segurança dos produtos em análise idênticas, na sua estrutura fundamental, será, porventura possível a visualização da marcação CE europeia como fator de peso na decisão da FDA no que aos DM concerne e de forma similar, para os DM de classes mais baixas, a 510(k) americana ser de algum modo uma porta de acesso desses produtos ao mercado europeu.

Considero que o problema principal no caso da UE será a obrigatoriedade de estudos clínicos na avaliação de um dado produto, algo para o caso de um DMF como uma escova de dentes, pelas reivindicações principais descritas no ponto 6.1. poderá constituir um entrave, uma vez que até pelo valor económico que representa poderá não o justificar, para além de limitar os seus canais de distribuição. O mesmo podendo ser aplicável a outros da mesma Classe I, o que questiona mesmo a sua identificação ao abrigo da definição de DM.

A facilidade dada, neste caso, pela FDA com a introdução do conceito de 510(k) poderá contornar este aspeto, mas com a constante evolução tecnológica a que se assiste neste campo, pode, no entanto, não ser o suficiente e é reconhecido que os dados apresentados pela realização de estudos feitos por outros, apesar das semelhanças entre os mesmos poderão não ser credíveis e daí a importância da Norma ISO 13485 que obriga não só à manutenção, mas à constante evolução dos SGQ, numa abordagem que parte do risco associado aos processos e aos produtos na avaliação feita pelas entidades responsáveis.

A ausência desta norma na interpretação que é feita para os DM pela FDA, com a consequente falta de reconhecimento da figura do ON, rende diferenças de classificação uma vez que, por exemplo, o Xarope abordado no ponto 6.2, se encontra isento de 510(k), ao passo que a sua natureza invasiva o coloca na classe I ou IIa no mercado europeu.

Este trabalho foi concebido, inicialmente, no sentido se se conseguir um algoritmo de classificação que permitisse a harmonização dos dois sistemas em estudo, por forma

a facilitar as trocas comerciais nos dois mercados, nomeadamente, no que concerne aos DM cuja classificação poderá render maior ambiguidade dada as diferenças de interpretação de ambos.

O ponto de partida diferente em ambos os sistemas, no entanto, parece-me um fator limitador desta união.

Relativamente aos DMF, estes constituem uma questão cuja existência coloca em causa o funcionamento do próprio mercado interno europeu. A proposta de regulação apresentada à ComE, defende que a situação da existência de ambiguidades de interpretação das diretivas comunitárias e na abordagem que é feita daquilo que será um DM, resulta de legislação dispersa, sujeita a diversas adendas ao longo do tempo e da sobreposição de responsabilidades por parte de diversas entidades quando (como foi visto no ponto 6.2), um dado produto parece enquadrar-se em mais do que um dos diversos quadros legislativos existentes. (79) (80)

Tendo por base as recomendações da GMTF e IMDF, o alargamento da definição de DM⁹⁵ poderá ser uma das vias de eliminação de algumas situações de fronteira, assim como a criação de um código de identificação único (UDI) para o DM, defendido por estas entidades e contemplada na proposta apresentada poderá facilitar a gestão de risco e rastreabilidade dos produtos em causa.

DMF existirão, sempre, dada a constante inovação a que se assiste em ambos os mercados, assim como as novas aplicações dadas a DM já existentes. No entanto, os entraves que os diferentes sistemas acabam por colocar na sua comercialização poderão, por ventura, ser de algum modo ultrapassados, havendo um reconhecimento por parte do mercado americano da certificação CE e embora a figura do ON não seja reconhecida pelo mesmo, o reconhecimento por parte da FDA do símbolo de conformidade pode ajudar a acelerar os processos, sobretudo se se verificar, como se espera, uma redução drástica do número destes por aumento das responsabilidades a eles associadas, auxiliando a eliminação de interpretações dispares da legislação, ao mesmo tempo que se vê aumentada a credibilidade destes agentes.

A aceitação por parte dos dois sistemas de um UDI para o DM, pode ser uma ponte de ligação entre os mesmos, uma vez que a sua criação é baseada na gestão do risco, através dos processos de monitorização do mercado.

Por mais que se queira um algoritmo único, a falta de transparência, na minha opinião dos critérios de aceitação ou rejeição pelos painéis responsáveis pelos DM nos EUA

⁹⁵ “Os produtos especificamente destinados à limpeza, desinfeção ou esterilização de DM e DM para fins de controlo ou apoio à conceção devem ser considerados DM.” (artigo 2º da Proposta)

não permite uma comparação equitativa que ajude a limitar ou a alargar as fronteiras destes produtos.

A questão, no entanto, para o mercado europeu em si poderá ser de mais fácil resolução se se assumir para este, à semelhança do que acontece nos EUA, um regulador único com poderes de supervisão sobre as ações dos ON, que, embora inexistentes no sistema americano, possam assumir um estatuto semelhante aos painéis que o compõem.

A criação de um algoritmo viável para a classificação e demarcação de DM, com base nas informações recolhidas e aqui expostas, para o caso europeu, deverá contemplar:

- Legislação instituída, nomeadamente no que respeita às regras de classificação determinadas;
- A definição dada para DM;
- A utilização pretendida para o produto por parte do fabricante;
- A sobreposição da utilização pretendida pelo fabricante e a forma como essa ação é levada a cabo com a definição de DM;
- Dados resultantes de investigação clínica;
- Estudos comparativos que contemplem DM já introduzidos no mercado;
- Estudos de relação causa / efeito na presença e ausência de um produto na situação para o qual foi concebido;
- Repercussões resultantes após a utilização do DM e não apenas aquando da mesma;
- A recolha e compilação de informação e a troca desta entre os diversos *stakeholders* intervenientes no mercado de DM.

A regulação de DM deve ser vista como um processo dinâmico, não limitado apenas aos dados técnicos e requisitos legais determinantes das fases de aprovação para o mercado, mas dependente em grande medida daquilo que o próprio mercado reflete, resultado dos processos de gestão do risco enquadrados nas ações de vigilância do mesmo.

A ComE faculta através de diversos meios, nomeadamente, o seu portal, o acesso à legislação vigente, assim como, uma listagem dos ON reconhecidos pela mesma.

O fabricante poderá desta forma ter contato com as determinações desta no que à regulamentação concerne e ao mesmo tempo os meios necessários à sua satisfação. Contudo, embora a informação esteja disponível, a mesma encontra-se dispersa ao longo de diversos diplomas o que torna de algum modo mais difícil a ação do

fabricante no sentido de enquadrar o seu produto e responder às exigências tidas para com ele.

Penso que o esforço de harmonização, no que aos DM concerne, não deve ser restrita apenas à criação e manutenção da legislação respeitante, sendo a sua comunicação, por parte da Comunidade, extremamente importante no sentido de facilitar o acesso do fabricante a esta ao mesmo tempo que reduz as dificuldades e ambiguidades na sua interpretação.

Esta já tem tomado ações neste sentido, nomeadamente através no Medical Device Guidance Document, mencionado no ponto 5.3.

Proponho uma abordagem diferente, que penso ser de mais rápida visualização da possível classificação a atribuir a um dado DM e que poderá auxiliar os fabricantes nas fases iniciais de conceção e fabrico dos seus produtos, orientando-os em direção aos requisitos e regulamentos aplicáveis a estes.

Neste sentido, a disponibilização por parte da ComE de um formulário composto por uma *checklist* [Tabela 8.], organizada de modo a enquadrar os pontos apresentados na Fig. 15, a ser preenchida pelo fabricante, numa fase inicial, a fim de determinar o que é, na sua essência, o produto proposto à luz da definição assumida para um DM.

TABELA 8. CHECKLIST PARA A DETERMINAÇÃO DE UM PRODUTO COMO UM DM

	Sim	Não
Fabricante possui um SGQ implementado?	√	
SGQ contempla a ISO 13485?	√	
O produto tem um fim médico?	√	
O produto exerce a sua ação por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos?		√
O produto possui como constituinte um outro que recai na definição dada para “medicamento”, sem o qual deixa de ter a finalidade indicada?		√

A fim de ver reconhecido o seu produto como DM, o fabricante teria assim de responder às questões reunidas na tabela seguinte da forma espelhada na mesma.

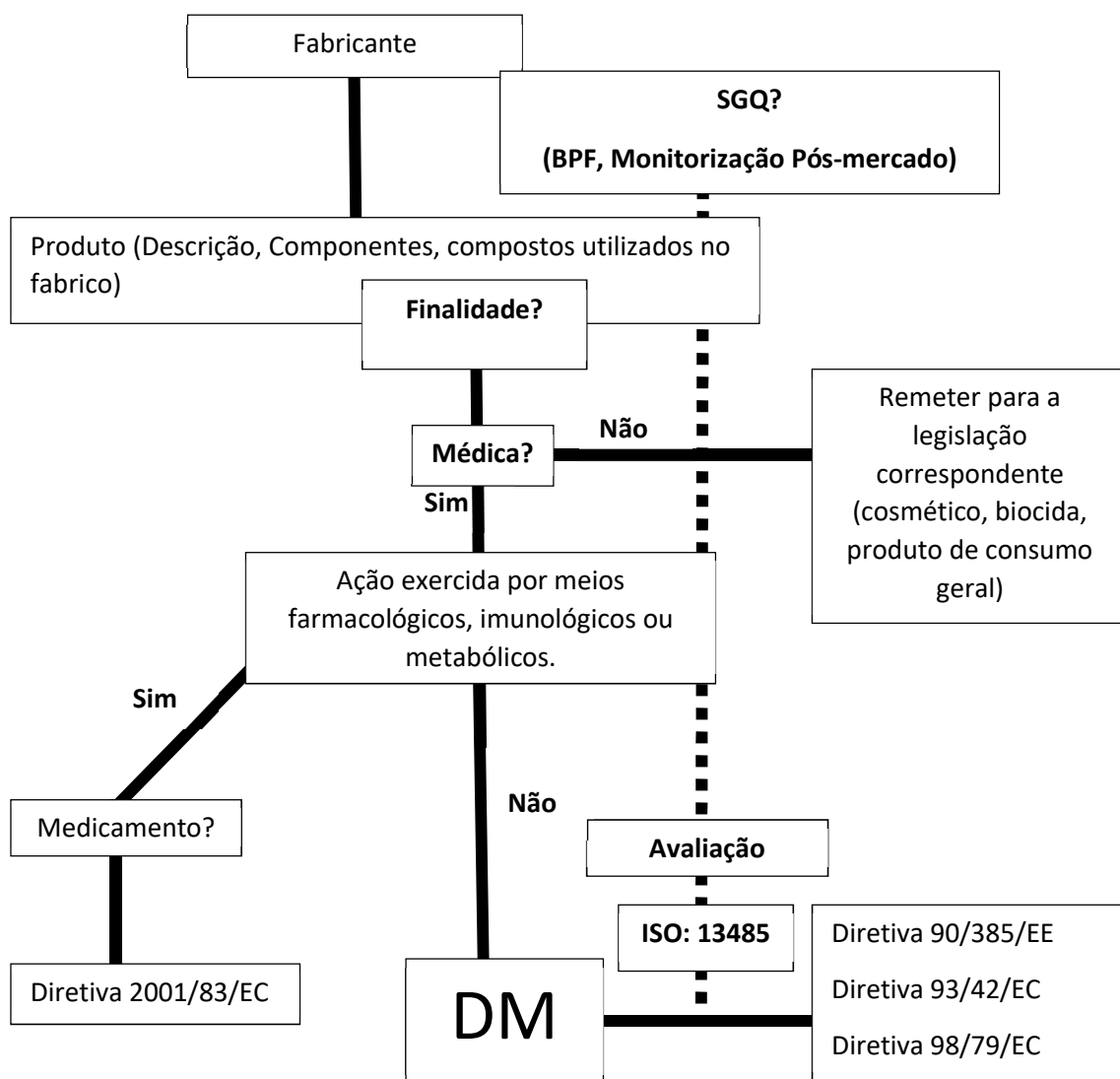


FIGURA 15. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE QUESTÕES A SEREM DISPONIBILIZADAS AO FABRICANTE PARA DETERMINAÇÃO DA VIA LEGISLATIVA A SEGUIR.

Uma vez determinada a identidade de um produto como um DM, o seu fabricante deverá ser também capaz de determinar nas fases iniciais da sua conceção e fabrico, a classificação do mesmo. O regulador já determina para tal um conjunto de regras (Anexo IX da Diretiva 93/42/EC), onde se estabelecem também as definições específicas a serem utilizadas na caracterização do DM.

Com base nestas, criou-se a “**Grelha de determinação da classificação de um DM**”, representada na **Tabela 9**. que poderá auxiliar os fabricantes que, recorrendo à mesma, com a informação que detêm, poderão calcular a possível classificação do seu produto por cruzamento dessa mesma informação à luz das definições dadas para os próprios DM, por parte do regulador, e das regras determinantes das diferentes classes de DM existentes. Estabelece-se desta forma uma ponte de

ligação entre estas duas entidades que, assim, conjugam conceitos e harmonizam a abordagem que é feita para a classificação e posterior introdução de DM no mercado.

TABELA 9. GRELHA PARA A DETERMINAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DE UM DM

Classificação						DM
Duração de Contato	≤ 60 min.	IIb	IIa	I ⁽¹⁾		Não invasivo
	≤ 30 dias	IIb	IIa	I ⁽¹⁾		
	> 30 dias	IIb	IIa	I ⁽¹⁾		
	≤ 60 min.			I ⁽¹⁾		Invasivo
	≤ 30 dias			IIa		
	> 30 dias	III ⁽³⁾		IIb		
	≤ 60 min.	IIb	IIb	I		Invasivo do Tipo Cirúrgico
	≤ 30 dias	IIb III	IIb	IIa IIb		
	> 30 dias	III	III	IIa IIb		
	≤ 60 min.			IIa IIb		Ativo ⁽²⁾
	≤ 30 dias			IIa IIb		
	> 30 dias			IIa IIb		
	≤ 60 min.					Implantável
	≤ 30 dias					
	> 30 dias	III	III	IIa IIb		
			Por meios químicos	Por meios físicos	Não	<div><div></div><div>ON</div></div> <div>Destinado a alterar a composição biológica ou química do sangue, outros líquidos corporais ou outros líquidos para perfusão no corpo?</div>

- (1) Ligação a DM ativo implica uma classificação superior (remeter para as regras);
- (2) Classificação afetada por função de diagnóstico, condução de energia e monitorização (remeter para IIb, se monitorização, ou III, se contato com funções do Sistema Nervoso Central ou Sistema Circulatório Central);
- (3) Utilização na contraceção.

De notar, no entanto, que antes de poder abordar a tabela, o fabricante deve ter presente as exceções e regras especiais presentes no Anexo IX da Diretiva 93/42/EC por forma a excluí-los da mesma e a recorrer diretamente ao regulador caso se justifique.^{96,97}

Pela **Tabela 9**, o fabricante, após a verificação da inclusão do seu produto na definição dada para DM pela satisfação das premissas retratadas na **Fig. 15** e **Tabela 8**, poderá cruzar a informação relativa a este, nomeadamente a distinção feita ao abrigo da diretiva dos DM, o tempo de contato com o organismo humano e a possibilidade ou não de criar alterações neste, numa abordagem simplificada, mas que se encontra associada ao risco que o DM pode representar.

Ao mesmo tempo, o fundo negro permite saber se será necessária ou não a intervenção de um ON nos procedimentos de determinação e avaliação da conformidade para com os requisitos essenciais.

Recorrendo à situação do xarope, identificado no ponto 6.2., fazendo referência ao exemplo **C** e **D** da **Fig. 12.**, a composição distinta de ambos rende a sua diferente classificação reconhecida na **Tabela 9**.

Ambos podem ser tidos como de utilização temporária (≤ 60 min.), mas **D**, por possuir uma composição mais complexa que pode conduzir a alterações no sangue e/ou outros líquidos corporais, está incluído na classe IIa, com a necessidade de recurso a ON, ao passo que **C** dispensa essa mesma presença (classe I).

A escova de dentes não é enquadrada, uma vez que de acordo com o fabricante a mesma não terá uma finalidade médica, remetendo a sua regulação ao abrigo de outro quadro legislativo que não aquele em discussão.

Será impossível dada a multiplicidade de características inerentes aos DM a sua condensação em função das determinações da regulamentação numa tabela como a agora contruída. Contudo, a mesma poderá ser uma base de harmonização ao constituir uma ferramenta de consulta fácil por parte de todos os agentes envolvidos.

⁹⁶ Todos os dispositivos não invasivos destinados à condução ou ao armazenamento de sangue, líquidos ou tecidos corporais, líquidos ou gases com vista à perfusão, administração ou introdução no corpo pertencem à classe IIa:

- caso possam ser ligados a um dispositivo médico ativo da classe IIa ou de uma classe superior,
- caso se destinem a ser utilizados para o armazenamento ou a canalização de sangue ou de outros líquidos ou para o armazenamento de órgãos, partes de órgãos ou tecidos corporais;

em todos os outros casos, pertencem à classe I.

⁹⁷ Nota: O contato com a pele lesada poderá render classes distintas, remeter para o Anexo IX da Diretiva dos DM.

A Classificação e Demarcação de Fronteiras de DM representa uma discussão com várias vertentes, cada uma das quais abordada de acordo com visões muito particulares, que a rendem objeto de análise permanente, fruto de uma evolução constante do setor nem sempre acompanhada do desenvolvimento do quadro legislativo que a suporta.

9. Bibliografia

1. LLORSA, M.V. (2012). *A Civilização do Espetáculo*. Quetzal Editores, Maia. Portugal.
2. GABRIEL, M. (2014). *Porque Não Existe o Mundo*. Círculo de Leitores, Lisboa. Portugal.
3. MERRIAM, W. (2015). Dictionary: concept. *Merriam Webster*. Merriam-Webster's Collegiate® Dictionary, 11ª Ed, Springfield, MA. EUA. (15/12/2015). Disponível em: <http://www.merriam-webster.com/dictionary/concept>.
4. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. (2014). *Basic Documents*. World Health Organization, Itália.
5. ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. (1945). *Charter of the United Nations and Statute of the International Court of Justice*. Organização das Nações Unidas, San Francisco. EUA.
6. ROSS, A. (2008). *Constitution of the United Nations: Analysis of Structure and Function*. The Law Book Exchange. Ltd, Nova Iorque. EUA.
7. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. (2003). *Medical Device Regulations, Global Overview and Guiding Principles*. World Health Organization, Genebra. Suíça.
8. LAMPH, S. (2012). Regulation of medical devices outside the European Union. *Journal of the Royal Society of Medicine*. Vol. 105. Sage Publications, Londres. Reino Unido.
9. MEDTECH EUROPE. (2015). MedTech Fact Figures Online. *medtecheurope.org*. (23/05/2016). Disponível em: http://www.medtecheurope.org/sites/default/files/resource_items/files/MEDTECH_FactFigures_ONLINE3.pdf.
10. CHENG, M. (2007). An Overview of Medical Device Policy and Regulation. *HNP Brief*. 8, World Bank, Washington DC. EUA.
11. SCULLY, J.L. (2004). What is a Disease? Disease, disability and their definitions. *Embo Reports*. Vol. 5. (10/04/2016). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1299105/>
12. CONSELHO EUROPEU. (1993). Diretiva 93/42/CEE. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. 169. Conselho Europeu, Bruxelas.
13. KUHN, T.S. (1996). *The Structure of Scientific Revolutions*. University of Chicago Press, Chicago. EUA.
14. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. (2015). *Health in 2015: from MDGs, Millennium Development Goals to SDGs, Sustainable Development Goals*. World Health Organization, França.
15. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. (2007). WHA60.29. *World Health Assembly Resolution*. Organização Mundial de Saúde. Genebra. Suíça.

- 16.** ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. (2011). *Development of Medical Device Policies*. World Health Organization, Genebra. Suíça.
- 17.** INTERNATIONAL MEDICAL DEVICE REGULATORS FORUM. (2016). IMDRF. *International Medical Device Regulators Forum*. (10/01/2016). Disponível em: <http://www.imdrf.org/ghtf/ghtf-mission.asp>.
- 18.** CUNNINGHAM, J. (2015). *Medical Device Sectorial Overview*.: The Whitaker Institute, Galway, Irlanda.
- 19.** DELOITTE TOUCHE TOHMATSU LIMITED. (2014). *2015 Global Life Sciences Outlook – Adapting in na era of Transformation*. Deloitte Touche Tohmatsu Limited, Reino Unido.
- 20.** UNITED STATES CONGRESS. (2012). *Patient Protection and Affordable Care Act*. Nos. 11–393, 11–398 and 11–400, 11–393. s.l. Supreme Court of the United States, Washington DC. EUA.
- 21.** U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE. (2016). Medical Technolog Industry United States. International Trade Administration. Washington DC. EUA. (13/10/2016). Disponível em: <https://www.selectusa.gov/medical-technology-industry-united-states>.
- 22.** CLEARWATER INTERNATIONAL. (2015) *CLEARWATER INTERNATIONAL: Global Medical Equipment and Supplies Report 2015*. s.l. : ClearWater Internantional, Londres, Reino Unido.
- 23.** INTERNATION TRADE ADMINISTRATION. (2016). *trade.gov*. Washington DC. EUA. (13/10/2016). Disponível em: http://trade.gov/topmarkets/pdf/Medical_Devices_Executive_Summary.pdf.
- 24.** GMDNA. (2005-2016) Global Medical Device Nomenclature System . *Global Medical Device Nomenclature Agency*. Global Medical Device Nomenclature Agency. Oxford, Reino Unido. (23/10/2016). Disponível em: <https://www.gmdnagency.org/Info.aspx?pageid=1091>.
- 25.** U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (2014). Medical device regulation and guidance. Maryland. EUA. (20/10/2016). Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm284443.pdf>.
- 26.** GHTF. (2012). *Principles of Medical Devices Classification*. Doc. SG1/N77:2012. Global Harmonization Task Force. (12/10/2016). Disponível em: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n77-2012-principles-medical-devices-classification-121102.pdf>
- 27.** CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU. (2007). Directiva 2007/47/CE. *Jornal Oficial das Cominudades Europeias*. Nº 247/21. União Europeia, Bruxelas.
- 28.** US GOVERNMENT PUBLISHING OFFICE. (2016). Code of Federal Regulations. *gpo.gov*. United States House of Representatives, Washington DC. EUA.(24/05/2016). Disponível em: <https://www.gpo.gov/fdsys/browse/collectionCfr.action?collectionCode=CFR>.
- 29.** US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (2016). FDA Organization Overview. *fda.gov*. [Online] United States Food & Drug Administration. Maryland, EUA. (18/11/2016). Disponível em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/ucm393155.htm>.

- 30. NIPHE.** (2015). *Comparison of market authorization systems of medical devices in USA and Europe*. National Institute for Public Health and the Environment, Holanda.
- 31. UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** (2016). Medical Device Exemptions 510(k) and GMP Requirements. *fda.gov*. United States Food & Drug Administration, Maryland. EUA. (20/11/2016). Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpd/315.cfm>.
- 32. UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** (2014). Medical Devices - Device Classification Panels. *fda.gov*. United States Food and Drug Administration, Maryland. EUA. (26/07/2016). Disponível em: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/ClassifyYourDevice/ucm051530.htm>.
- 33. SWEARINGEN, A.** (2016). Determining Substantial Equivalence for FDA Device Clearance. *Emergo Group*. Shiffeld, Reino Unido. Disponível em: <https://www.emergogroup.com/pt/resources/articles/white-paper-determining-substantial-equivalence-us-fda>.
- 34. GOLDMAN, S.** (2015). Medical Device Classification Systems for Medical Device Regulations. *Emergo Group*. Shiffeld, Reino Unido. (06/04/2016). Disponível em: <http://www.emergogroup.com/resources/articles/white-paper-fda-classification#Form>.
- 35. CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU.** (1993). Diretiva 93/42/CEE. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. Nº 42. União Europeia, Bruxelas.
- 36. CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU.** (2012). Tratado de Funcionamento da União Europeia (versão consolidada). *Jornal Oficial da União Europeia*. Nº 326. União Europeia, Bruxelas.
- 37. CONSELHO EUROPEU.** (1990). Diretiva 90/385/EEC. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. Nº 189. União Europeia, Bruxelas.
- 38. CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU.** (1998). Diretiva 98/79/CE. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. Nº 331. União Europeia, Bruxelas.
- 39. CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU.** (2007). Diretiva 2007/47/EC. *Jornal Oficial da União Europeia*. Nº 247. União Europeia, Bruxelas.
- 40. CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU.** (2011). Diretiva 2011/100/EU. *Jornal Oficial da União Europeia*. Nº 341. União Europeia, Bruxelas.
- 41. COMISSÃO EUROPEIA.** (2016). Register of Commission expert groups and other similar entities. *ec.europa.eu*. Comissão Europeia, Bruxelas (20/11/2017). Disponível em: <http://ec.europa.eu/transparency/regexpert/index.cfm?do=groupDetail.groupDetail&groupID=1574>.
- 42. CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU.** (2015). *The Blue Guide on the Implementation of European Market Rules 2014*. Comissão Europeia, Bruxelas.
- 43. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION.** (2016). ISO 13485:2016(en) Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes. *iso.org*. Genebra, Suíça. (20/11/2016). Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:13485:ed-3:v1:en>.

- 44.** MINISTÉRIO DA SAÚDE DA ISLÂNDIA. (2004). Act on Medical Devices, nº16/2001. *eng.velferdarraduneyti.is*, Reiquiavique. Islândia. (15/08/2016). Disponível em: https://eng.velferdarraduneyti.is/media/acrobat-enskar_sidur/Act_on_Medical_Devices_No_162001.pdf.
- 45.** NDH. (2016). About Medical Devices. *helsedirektoratet.no*. Norwegian Directorate of Health, Oslo. Noruega. (15/08/2016). Disponível em: <https://helsedirektoratet.no/english/medical-devices/about-medical-devices>.
- 46.** THE ICELANDIC MEDICINES AGENCY. (2016). About Medical Devices. *ima.is*. The Icelandic Medicines Agency, Reiquiavique. Islândia. (15/08/2016). Disponível em: http://www.ima.is/medical_devices/about_medical_devices/.
- 47.** NB-MED. (2000). Recommendation NB-MED 2.5.1 Rec 5. *team-nb*. The European Association Medical devices of Notified Bodies. Bruxelas. (28/03/2016). Disponível em: http://www.team-nb.org/wp-content/uploads/2015/05/nbmeddocuments/Recommendation-NB-MED-R2_5_1-5_rev4_Technical_Documentation.pdf.
- 48.** FREITAS, S. (2015). *Compilation of a Technical File*. CE Marking Association. Warwickshire, Reino Unido. (05/06/2016). Disponível em: <http://www.cemarkingassociation.co.uk/technical-documentation/>
- 49.** LOH, E.. (2016). *Understanding Europe's New Medical Device Regulations*. Emergo Group. Shiffeld, Reino Unido.
- 50.** INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (2016). ISO 13485:2016(en). *iso.org*. Genebra, Suíça. (20/08/2016). Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:13485:ed-3:v1:en>.
- 51.** COMISSÃO EUROPEIA. (2016). Nando - Notified Bodies Database. *European Comission - Growth, Single Market and Standards*. Comissão Europeia, Bruxelas. (13/11/2016). Disponível em: <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=notifiedbody.main>.
- 52.** COMISSÃO EUROPEIA, DG Health and Consumer. (2010). Medical Devices: Guidance Document. *Guidelines Relating to the Application of Council Directive 93/42/EEC on Medical Devices*. Comissão Europeia, Bruxelas.
- 53.** LAUFER, J. (2016). *EU Classification on Borderline and Combination Products*. Emergo Group. Shiffeld, Reino Unido. (12/08/2016). Disponível em: <https://www.emergogroup.com/pt/resources/articles/white-paper-classification-of-borderline-quasi-devices>.
- 54.** INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (2016). ISO 9000 - Quality management. *iso.org*. Genebra, Suíça. (26/09/2016). Disponível em: http://www.iso.org/iso/home/standards/management-standards/iso_9000.htm.
- 55.** CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU. (2001). Diretiva 2001/83/EC. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. Nº 311. União Europeia, Bruxelas.
- 56.** CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU. (2009). Regulamento(CE) nº 1223/2009. *Jornal Oficial da União Europeia*. Nº 342. União Europeia, Bruxelas.

- 57.** CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU. (2002). Diretiva 2002/46/EC. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. Nº 183. União Europeia, Bruxelas.
- 58.** LAUFER, J.. (2016). Classification Borderline: What Constitutes a Medical Device? Emergo Group. Shiffeld, Reino Unido. (22/08/2016). Disponível em: <http://www.emergogroup.com/resources/articles/white-paper-classification-of-borderline-quasi-devices>.
- 59.** COMISSÃO EUROPEIA. (2015). Working Group on Borderline and Classification for Consultation. *Manual on Borderline and Classification in the Community Regulatory Framework for Medical Devices*. Comissão Europeia, Bruxelas.
- 60.** YU, H., QIAN, L. & ZHENG, J. (2013). *Dental Biotribology*. Springer. Nova Iorque, EUA.
- 61.** CHEMICAL HERITAGE FOUNDATION. (2015). Historical-profile: Wallace Hume Carothers. *chemheritage.org*. Chemical Heritage Foundation, Philadelphia. EUA. (15/06/2016). Disponível em: <https://www.chemheritage.org/historical-profile/wallace-hume-carothers>.
- 62.** WADSWORTH, H.N. (1857). *US18653*. *US18653*. Estados Unidos da América, 17 de Novembro de 1857.
- 63.** BROWN, W. (2009). *Toothbrush head*. EP2016863 A2. Estados Unidos da América, 21 de janeiro de 2009.
- 64.** INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (2012). ISO 20126:2012. *iso.org*. International Organization for Standardization, Genebra. Suíça. (16/03/2016). Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:20126:ed-2:v1:en>.
- 65.** INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (2005). ISO 22254:2005(en). *iso.org*. International Organization for Standardization, Genebra. Suíça. (16/03/2016). Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:22254:ed-1:v2:en>.
- 66.** INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (2005). ISO 20127:2005(en). *iso.org*. International Organization for Standardization, Genebra. Suíça. (16/03/2016). Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:20127:ed-1:v1:en>.
- 67.** INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (2016). ISO 16409:2016(en). *iso.org*. International Organization for Standardization, Genebra. Suíça. (06/10/2016). Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:16409:ed-2:v1:en>.
- 68.** CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS. (1989). Diretiva 89/686/CEE. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. Nº 399. União Europeia, Bruxelas.
- 69.** COMISSÃO EUROPEIA. (2015). *Manual on Borderline and Classification in the Community*. Comissão Europeia, Bruxelas.
- 70.** MERRIAM, W. (2015). Dictionary: syrup. *Merriam Webster*. Merriam-Webster's Collegiate® Dictionary, 11ª Ed, Springfield, MA. EUA. (15/12/2015). Disponível em: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/syrup>.
- 71.** CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU. (2002). Regulamento nº 178/2002. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. Nº 31. União Europeia, Bruxelas.

- 72.** INSTITUTO NACIONAL DA FARMÁCIA E DO MEDICAMENTO. (2012). *infarmed.pt/infomed*. Lisboa. Portugal. (22/10/2016). Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36370&tipo_doc=fi.
- 73.** SMILKSTEIN, M.. (1988). Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *New England Journal of Medicine*. Nº 329. Vol. 24. Massachusetts, EUA.
- 74.** ADVANCIS. (2015). *advancis-tussimel-adultos*. *advancispharma.com*. Farmodietica, Lisboa. Portugal. (01/11/2016). Disponível em: <http://www.advancispharma.com/pt/sistema-respiratorio-imunitario/advancis-tussimel-adultos/>.
- 75.** CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU. (2002). Diretiva 2002/46/EC. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. Nº 183. União Europeia, Bruxelas.
- 76.** CONSELHO EUROPEU E PARLAMENTO EUROPEU. (2006). Diretiva 2006/37/EC. *Jornal Oficial da União Europeia*. Nº 94. União Europeia, Bruxelas.
- 77.** ABOCA. (2016). Grintuss Xarope Adulto. *aboca.com/pt*. Aboca. Sansepolcro, Itália. (22/10/2016). Disponível em: <http://www.aboca.com/pt/os-nossos-produtos/grintuss-xarope-adultos>.
- 78.** COMISSÃO EUROPEIA. (2016). Market surveillance and vigilance. *ec.europa.eu*. Comissão Europeia, Bruxelas. (20/10/2016). Disponível em: http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/market-surveillance_en.
- 79.** CONSELHO EUROPEU. (2016). *Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices, and amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No1223/2009*. 2012/0266 (COD). Conselho da União Europeia, Bruxelas.
- 80.** LOH, E.. (2016). *Understanding Europe's New Medical Device Regulation*. Emergo Group. Shiffeld, Reino Unido.
- 81.** MILKOV, N. & PECKHAUS, V.. (2013). *The Berlin Group and the Philosophy of Logical Empiricism*. Springer. Paderborn, Alemanha.
- 82.** OCDE. (2016). Economic Survey of the United States. *oecd.org*, Paris, França. (2/07/2016). Disponível em: <http://www.oecd.org/eco/surveys/United-States-2016-overview.pdf>.
- 83.** ATTAI, D. (2016). Increasing Mastectomy Rates: Science vs. Personal Choice. *slideshare.net*. (29/09/2016). Disponível em: <http://www.slideshare.net/DeannaJAttaiMDFACS/increasing-mastectomy-rates-science-vs-personal-choice>.
- 84.** GOLDMAN, S.. (2015). *Navigating the FDA's Medical Device Classification System*. Emergo Group. Shiffeld, Reino Unido.
- 85.** GHTF. (2008). *Summary of Technical Documentation for Demonstrating Conformity to Essential Principles of Safety for Medical Devices*. Global Harmonization Task Force, Genebra. Suíça.

